

10/517633
PCT/JP03/07546

13.06.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

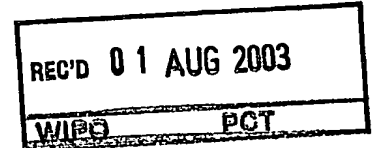
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年 6月14日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-175086
[ST. 10/C]: [JP2002-175086]

出 願 人
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

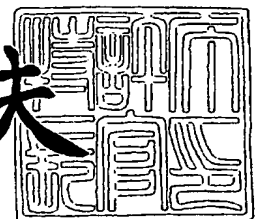


**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月11日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3056688

【書類名】 特許願

【整理番号】 B02160

【提出日】 平成14年 6月14日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D401/12

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府茨木市上穂東町1番16-802号

 【氏名】 神山 圭司

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県川西市萩原2丁目1番21号

 【氏名】 坂野 浩

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府吹田市上山田8番13-113号

 【氏名】 佐藤 文彦

【特許出願人】

 【識別番号】 000002934

 【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100114041

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

 【識別番号】 100106323

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 関口 陽

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 005142

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

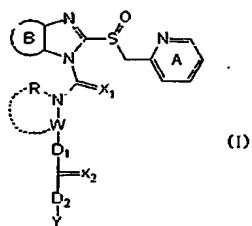
【書類名】 明細書

【発明の名称】 イミダゾール化合物、その製造法およびその用途

【特許請求の範囲】

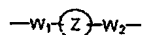
【請求項 1】 一般式(I)：

【化 1】



〔式中、A環は置換基を有していてもよいピリジン環を、B環は置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい芳香族単環式複素環を、 X_1 、 X_2 はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を、Wは置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基、あるいは式：

【化 2】



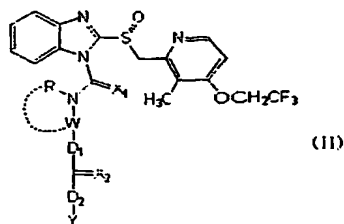
〔式中、 W_1 、 W_2 はそれぞれ二価の鎖状炭化水素基または結合手を示し、Z環は置換基を有していてもよい炭化水素環または置換基を有していてもよい複素環を示す〕で表わされる二価の基を、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、また、RはWと結合していてもよく、 D_1 、 D_2 はそれぞれ結合手、酸素原子、硫黄原子または $>NR_1$ （式中、 R_1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）（但し、 D_1 および D_2 が共に結合手である場合を除く）を、Yは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕

で表わされるイミダゾール化合物またはその塩。

【請求項 2】 B環が置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】 式(II)：

【化3】



〔式中の各記号は請求項1と同意義を示す。〕である、請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項4】 X₁ および X₂ が酸素原子である請求項1～3のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項5】 D₁、D₂ がそれぞれ結合手または酸素原子(但し、D₁ および D₂ が共に結合手である場合を除く)である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項6】 Wが置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

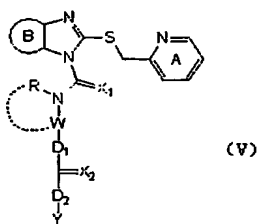
【請求項7】 Wがエチレン基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項8】 Rが低級アルキル基である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項9】 YがC₁ - 6 炭化水素基である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項10】 式(V)：

【化4】



〔式中、A環は置換基を有していてもよいピリジン環を、B環は置換基を有して

いてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい芳香族単環式複素環を、
 X_1 、 X_2 はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を、 W は置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基、あるいは式：

【化5】

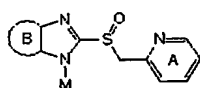


(式中、 W_1 、 W_2 はそれぞれ二価の鎖状炭化水素基または結合手を示し、 Z 環は置換基を有していてもよい炭化水素環または置換基を有していてもよい複素環を示す) で表わされる二価の基を、 R は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、また、 R は W と結合していてもよく、 D_1 、 D_2 はそれぞれ結合手、酸素原子、硫黄原子または $>NR_1$ (式中、 R_1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) (但し、 D_1 および D_2 が共に結合手である場合を除く) を、 Y は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。]

で表わされる化合物またはその塩。

【請求項 11】 (1) 式(III)：

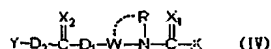
【化6】



(III)

[式中、 A 環は置換基を有していてもよいピリジン環を、 B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい芳香族単環式複素環を、 M は水素原子、金属陽イオンまたは第4級アンモニウムイオンを示す。] で表わされる化合物またはその塩と、式(IV)：

【化7】



[式中、 X はハロゲン原子を、 X_1 、 X_2 はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を、 W は置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基、あるいは式：

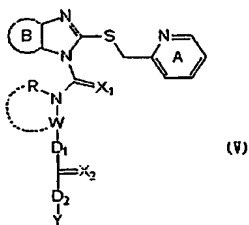
【化8】



(式中、 W_1 、 W_2 はそれぞれ二価の鎖状炭化水素基または結合手を示し、 Z 環は置換基を有していてもよい炭化水素環または置換基を有していてもよい複素環を示す)で表わされる二価の基を、 R は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、また、 R は W と結合していてもよく、 D_1 、 D_2 はそれぞれ結合手、酸素原子、硫黄原子または $>NR_1$ (式中、 R_1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) (但し、 D_1 および D_2 が共に結合手である場合を除く)を、 Y は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)で表わされる化合物またはその塩とを縮合させるか、

(2) 式(V):

【化9】



[式中の各記号は前記と同意義を示す。]で表わされる化合物またはその塩を酸化反応に付すことを特徴とする請求項1記載の化合物またはその塩の製造方法。

【請求項12】 請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項13】 消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD、胃癌、胃MAL Tリンパ腫、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、胃酸過多または上部消化管出血の予防または治療剤である請求項12記載の医薬組成物。

【請求項14】 請求項13記載の医薬組成物、及び該医薬組成物を消化性

潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD、胃癌、胃MAL Tリンパ腫、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、胃酸過多または上部消化管出血の予防または治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

【請求項 15】 ヘリコバクター・ピロリ除菌剤である請求項 12 記載の医薬組成物。

【請求項 16】 請求項 15 記載の医薬組成物、及び該医薬組成物をヘリコバクター・ピロリの除菌用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

【請求項 17】 請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有してなる、消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD、胃癌、胃MAL Tリンパ腫、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、胃酸過多または上部消化管出血の予防または治療剤。

【請求項 18】 請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有してなるヘリコバクター・ピロリ除菌剤。

【請求項 19】 請求項 1 記載の化合物またはその塩の有効量を動物に投与することを含む、該動物における消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD、胃癌、胃MAL Tリンパ腫、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、胃酸過多または上部消化管出血の予防または治療方法。

【請求項 20】 請求項 1 記載の化合物またはその塩の有効量をヘリコバクター・ピロリ感染動物に投与することを含む、該動物からのヘリコバクター・ピロリの除菌方法。

【請求項 21】 消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))

）、NUD、胃癌、胃MAL Tリンパ腫、ゾリンジャー・エリソン（Zollinger-Ellison）症候群、胃酸過多または上部消化管出血の予防または治療剤を製造するための請求項1記載の化合物の使用。

【請求項22】 ヘリコバクター・ピロリ除菌剤を製造するための請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項23】 請求項1記載の化合物またはその塩と、抗菌剤とを組み合わせる医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、生体内でプロトンポンプ阻害薬に変換されて抗潰瘍作用等を示すイミダゾール化合物、その製造方法およびその用途に関する。

【0002】

【従来の技術】

プロトンポンプを阻害し、抗潰瘍作用等を示す種々に置換された2-（ピリジルメチルスルフィニル）-1H-ベンズイミダゾール誘導体および構造的関連のあるスルホキシドが知られている。例えば、一般名ランソプラゾールを有する化合物（2-[[[3-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール）またはその塩は、特開昭61-50978号等に報告されている。また、一般名オメプラゾールを有する化合物（5-メトキシ-2-[[（4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル）-メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール）またはその塩は特開昭54-141783号等に、一般名パントプラゾールを有する化合物（5-ジフルオロメトキシ-2-[[（3,4-ジメトキシ-2-ピリジル）-メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール）またはその塩は特開昭61-22079号等に、一般名ラベプラゾールを有する化合物（2-[[[4-（3-メトキシプロポキシ）-3-メチル-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール）またはその塩は特開平1-6270号等に、一般名テナトプラゾールを有する化合物（5-メトキシ-2-[[（4-メトキ

シー 3, 5-ジメチル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル] イミダゾ [4, 5-b] ピリジン) またはその塩は特開昭 63-146882 号等に記載されている。

【0003】

しかしながら、上記化合物は酸に不安定なため、経口投与する場合には胃酸による分解を防ぐために腸溶製剤にしてカプセルに充填して投与されたり、腸溶カプセルに充填して投与されたり、あるいは腸溶性の錠剤にして投与されている。

【0004】

このため酸に安定で胃酸により分解し難い上記化合物のプロドラッグの開発が望まれており、米国特許第 6093734 号で当該プロドラッグが報告されている。また、上記以外のプロトンポンプ阻害薬のプロドラッグについて、米国特許第 4045563 号、第 4686230 号、第 4873337 号、第 4965269 号、第 5021433 号等に開示されている。

【0005】

以上のことから、優れた酸安定性を有するプロトンポンプ阻害薬のプロドラッグの開発が望まれている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、優れた酸安定性を有し、生体内でプロトンポンプ阻害薬に変換されて抗潰瘍作用等を示す化合物およびその中間体、ならびにこれらの製造方法および用途を提供することである。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、下記一般式(I)で表わされる化合物を初めて合成し、該化合物が、予想外に優れた酸安定性を有し、かつ徐々にイミダゾール環の窒素原子上の置換基を脱離し、持続した酸分泌抑制作用を奏することを初めて見出し、これらの知見に基づいてさらに研究を重ねた結果、本発明が完成した。

【0008】

本発明により、種々に置換された 2-(ピリジルメチルスルフィニル)-1H

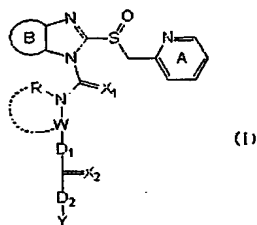
ーイミダゾール化合物および構造的関連のあるスルホキシドを修飾して酸に安定なプロドラッグ（一般式(I)の化合物）にすることができ、これにより、腸溶製剤にすることなく通常の錠剤等として経口投与することができる。このため、腸溶製剤にする費用を削減でき、その上、錠剤等の製剤を小さくすることができる。製剤が小さくなると嚥下力の弱い病人、特に老人や小人に服用しやすくなるという利点を有する。しかも、腸溶製剤のような徐放効果はないので吸収が速く、胃酸分泌抑制作用の発現が速く、痛み等の症状の改善が速い。また生体内で徐々にプロトンポンプ阻害薬に変換されるので持続性のある抗潰瘍剤等を提供することができる。

【0009】

すなわち本発明は、下記の通りである。

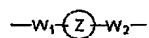
〔1〕 一般式(I)：

【化10】



〔式中、A環は置換基を有していてもよいピリジン環を、B環は置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい芳香族単環式複素環を、 X_1 、 X_2 はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を、Wは置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基、あるいは式：

【化11】



（式中、 W_1 、 W_2 はそれぞれ二価の鎖状炭化水素基または結合手を示し、Z環は置換基を有していてもよい炭化水素環または置換基を有していてもよい複素環を示す）で表わされる二価の基を、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、また、RはWと結合していても

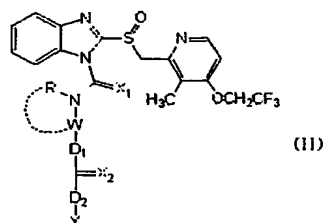
よく、 D_1 、 D_2 はそれぞれ結合手、酸素原子、硫黄原子または $>NR_1$ (式中、 R_1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) (但し、 D_1 および D_2 が共に結合手である場合を除く) を、 Y は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。]

で表わされるイミダゾール化合物またはその塩。

[2] B環が置換基を有していてもよいベンゼン環である上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[3] 式(II)：

【化12】



[式中の各記号は上記 [1] と同意義を示す。] である、上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[4] X_1 および X_2 が酸素原子である上記 [1] ~ [3] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[5] D_1 、 D_2 がそれぞれ結合手または酸素原子 (但し、 D_1 および D_2 が共に結合手である場合を除く) である上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[6] W が置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基である、上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

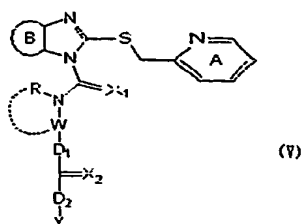
[7] W がエチレン基である、上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[8] R が低級アルキル基である上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[9] Y が C_{1-6} 炭化水素基である上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[10] 式(V)：

【化 1 3】



〔式中、A 環は置換基を有していてもよいピリジン環を、B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい芳香族単環式複素環を、 X_1 、 X_2 はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を、W は置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基、あるいは式：

【化 1 4】

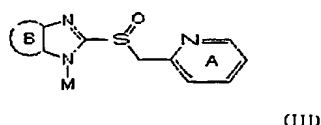


〔式中、 W_1 、 W_2 はそれぞれ二価の鎖状炭化水素基または結合手を示し、Z 環は置換基を有していてもよい炭化水素環または置換基を有していてもよい複素環を示す〕で表わされる二価の基を、R は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、また、R は W と結合していてもよく、 D_1 、 D_2 はそれぞれ結合手、酸素原子、硫黄原子または $>NR_1$ (式中、 R_1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) (但し、 D_1 および D_2 が共に結合手である場合を除く) を、Y は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕

で表わされる化合物またはその塩。

〔1 1〕 (1) 式(III)：

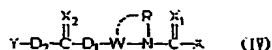
【化 1 5】



〔式中、A 環は置換基を有していてもよいピリジン環を、B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい芳香族単環式複素環を、

Mは水素原子、金属陽イオンまたは第4級アンモニウムイオンを示す。] で表わされる化合物またはその塩と、式(IV)：

【化16】



[式中、Xはハロゲン原子を、 X_1 、 X_2 はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を、Wは置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基、あるいは式：

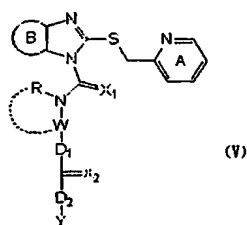
【化17】



(式中、 W_1 、 W_2 はそれぞれ二価の鎖状炭化水素基または結合手を示し、Z環は置換基を有していてもよい炭化水素環または置換基を有していてもよい複素環を示す) で表わされる二価の基を、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、また、RはWと結合していてもよく、 D_1 、 D_2 はそれぞれ結合手、酸素原子、硫黄原子または $>NR_1$ (式中、 R_1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) (但し、 D_1 および D_2 が共に結合手である場合を除く) を、Yは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表わされる化合物またはその塩とを縮合させるか、

(2) 式(V)：

【化18】



[式中の各記号は前記と同意義を示す。] で表わされる化合物またはその塩を酸化反応に付すことを特徴とする上記〔1〕記載の化合物またはその塩の製造方法

〔12〕 上記〔1〕記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

〔13〕 消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD、胃癌、胃MAL Tリンパ腫、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、胃酸過多または上部消化管出血の予防または治療剤である上記〔12〕記載の医薬組成物。

〔14〕 上記〔13〕記載の医薬組成物、及び該医薬組成物を消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD、胃癌、胃MAL Tリンパ腫、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、胃酸過多または上部消化管出血の予防または治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

〔15〕 ヘリコバクター・ピロリ除菌剤である上記〔12〕記載の医薬組成物。

〔16〕 上記〔15〕記載の医薬組成物、及び該医薬組成物をヘリコバクター・ピロリの除菌用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

〔17〕 上記〔1〕記載の化合物またはその塩を含有してなる、消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD、胃癌、胃MAL Tリンパ腫、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、胃酸過多または上部消化管出血の予防または治療剤。

〔18〕 上記〔1〕記載の化合物またはその塩を含有してなるヘリコバクター・ピロリ除菌剤。

〔19〕 上記〔1〕記載の化合物またはその塩の有効量を動物に投与することを含む、該動物における消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NUD、胃癌、胃MAL Tリンパ腫、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、胃酸過多または上部消化管出血の予防または治療方法。

〔20〕 上記〔1〕記載の化合物またはその塩の有効量をヘリコバクター・ピロリ感染動物に投与することを含む、該動物からのヘリコバクター・ピロリの除菌方法。

〔21〕 消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))、NU D、胃癌、胃MALTリンパ腫、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、胃酸過多または上部消化管出血の予防または治療剤を製造するための上記〔1〕記載の化合物の使用。

〔22〕 ヘリコバクター・ピロリ除菌剤を製造するための上記〔1〕記載の化合物またはその塩の使用。

〔23〕 上記〔1〕記載の化合物またはその塩と、抗菌剤とを組み合わせる医薬。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明において、A環は「置換基を有していてもよいピリジン環」を示す。

A環で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」のピリジン環はその置換可能な位置に1ないし4個の置換基を有していてもよい。置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、置換基を有していてもよい炭化水素基（例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基等の炭素数1ないし6のアルキル基等）、置換基を有していてもよいアミノ基（例えば、アミノ；メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ基等の炭素数1ないし6のアルキル基でモノ置換ないしジ置換されたアミノ基等）、アミド基（例えば、ホルムアミド、アセトアミド等のC₁—3アシルアミノ基等）、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、3-メトキシプロポキシ基等の炭素数1ないし6のアルコキシ基）、低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC₁—3アルキレンジオキシ基等）等が挙げられる。

A環で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」の置換基が有し得る

置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル基等の炭素数1ないし6のアルキル基）、低級アルケニル基（例えばビニル、アリル基等の炭素数2ないし6のアルケニル基）、低級アルキニル基（例えばエチニル、プロパルギル基等の炭素数2ないし6のアルキニル基）、シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等の炭素数3ないし8のシクロアルキル基）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ基等の炭素数1ないし6のアルコキシ基）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、カルボキシル基、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル基等の炭素数1ないし6のアルキル-カルボニル基）、低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ基等の炭素数1ないし6のアルキル-カルボニルオキシ基）、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル基等の炭素数1ないし6のアルコキシ-カルボニル基）、アラキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル基等の炭素数7ないし11のアラキルオキシ-カルボニル基）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル基等の炭素数6ないし14のアリール基）、アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ基等の炭素数6ないし14のアリールオキシ基）、アリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイル基等の炭素数6ないし14のアリール-カルボニル基）、アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ基等の炭素数6ないし14のアリール-カルボニルオキシ基）、置換基を有していてもよいカルバモイル基（例えば、カルバモイル；メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル基等の炭素数1ないし6のアルキル基でモノ置換ないしジ置換されたカルバモイル基等）、置換基を有していてもよいアミノ基（例えば、アミノ；メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ基等の炭素数1ないし6のアルキル基でモノ置換ないしジ置換されたアミノ基等）等が挙げられ、置換基の数および置換位置に特に限定はない。

A環で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」の置換基の数および

置換位置に特に限定はないが、1ないし3個の上記置換基がピリジン環の3、4、および5位のいずれかに置換しているのが好ましい。

A環で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」としては、3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジルが好ましい。

【0011】

本発明において、B環はイミダゾール部分と縮合する「置換基を有していてもよいベンゼン環」または「置換基を有していてもよい芳香族単環式複素環」を示し、なかでも前者が好ましい。

B環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の該ベンゼン環はその置換可能な位置に1ないし4個の置換基を有していてもよく、置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、置換基を有していてもよい炭化水素基（例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基等の1から6のアルキル基等）、置換基を有していてもよいアミノ基（例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ基等の炭素数1ないし6のアルキル基でモノ置換ないしジ置換されたアミノ基等）、アミド基（例えば、ホルムアミド、アセトアミド等のC₁-3アシルアミノ基等）、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ基等の炭素数1から6のアルコキシ基等）、低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC₁-3アルキレンジオキシ基等）等が挙げられる。

B環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の置換基が有し得る置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル基等の炭素数1から6のアルキル基）、低級アルケニル基（例えばビニル、アリル基等の炭素数2から6のアルケニル基）、低級アルキニル基（例えばエチニル、プロパルギル基等の炭素数2から6のアルキニル基）、シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等の炭素数3から8のシクロアルキル基）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ基等の炭素数1から6のアルコキシ基）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、カ

ルボキシル基、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル基等の炭素数1から6のアルキル-カルボニル基）、低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ基等の炭素数1から6のアルキル-カルボニルオキシ基）、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル基等の炭素数1から6のアルコキシ-カルボニル基）、アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル基等の炭素数7から17のアラルキルオキシ-カルボニル基）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル基等の炭素数6から14のアリール基）、アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ基等の炭素数6から14のアリールオキシ基）、アリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイル基等の炭素数6から14のアリール-カルボニル基）、アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ基等の炭素数6から14のアリール-カルボニルオキシ基）、置換基を有していてもよいカルバモイル基（例えば、カルバモイル；メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル基等の炭素数1ないし6のアルキル基でモノ-置換ないしジ-置換されたカルバモイル基等）、置換基を有していてもよいアミノ基（例えば、アミノ；メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ基等の炭素数1ないし6のアルキル基でモノ-置換ないしジ-置換されたアミノ基等）等が挙げられ、置換基の数および置換位置に特に限定はない。

B環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」としては、ベンゼン環が好ましい。

【0012】

B環で示される「置換基を有していてもよい芳香族単環式複素環」の「芳香族単環式複素環」としては、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラザン、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジ

ン等の 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環等が挙げられる。これら B 環で示される「芳香族単環式複素環」としては、とりわけ、ピリジン環が好ましい。B で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」と同様の置換基をその置換可能な位置に 1 ないし 4 個有していてもよい。

「置換基を有していてもよい芳香族単環式複素環」の「芳香族単環式複素環」がイミダゾール部分と縮合する位置に特に限定はない。

本発明において、 X_1 、 X_2 はそれぞれ酸素原子または硫黄原子を示す。 X_1 および X_2 がともに酸素原子を示す場合が好ましい。

【0013】

本発明において、W は「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」、あるいは式：

【化 19】



(式中、 W_1 、 W_2 はそれぞれ「二価の鎖状炭化水素基」または結合手を示し、Z 環は「置換基を有していてもよい炭化水素環」または「置換基を有していてもよい複素環」を示す) で表される二価の基を示す。なかでも、W としては「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」が好ましい。

W で示される「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」の「二価の鎖状炭化水素基」および、 W_1 、 W_2 で示される「二価の鎖状炭化水素基」としては、例えば C_1-6 アルキレン基 (例、メチレン、エチレン、トリメチレン等)、 C_2-6 アルケニレン基 (例、エテニレン等)、 C_2-6 アルキニレン基 (例、エチニレン等) 等が挙げられる。W においてはエチレン基が特に好ましい。W の二価の鎖状炭化水素基は、B 環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」と同様の置換基をその置換可能な位置に 1 ないし 6 個有していてもよい。

W で示される「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」の「二価の鎖状炭化水素基」および、 W_1 、 W_2 で示される「二価の鎖状炭化水素基」とし

ては、メチレン基、エチレン基が好ましい。

【0014】

Z環で示される「置換基を有していてもよい炭化水素環」の「炭化水素環」としては、例えば、脂環式炭化水素環および芳香族炭化水素環等が挙げられ、炭素数3ないし16個のものが好ましく、B環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」と同様の置換基をその置換可能な位置に1ないし4個有していてもよい。炭化水素環としては、例えば、シクロアルカン、シクロアルケンおよびアレーン等が用いられる。

Z環で示される「シクロアルカン」は、例えば低級シクロアルカン等が好ましく、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタンおよびアダマンタン等のC₃—10シクロアルカン等が汎用される。

Z環で示される「シクロアルケン」は、例えば低級シクロアルケンが好ましく、例えばシクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン等のC₄—9シクロアルケン等が汎用される。

Z環で示される「アレーン」は、例えばベンゼン、ナフタレン、フェナントレン等のC₆—14アレーン等が好ましく、例えばベンゼン等が汎用される。

【0015】

Z環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれるヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む、5～12員の「芳香族複素環」あるいは「飽和または不飽和の非芳香族複素環」等が挙げられ、B環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」と同様の置換基をその置換可能な位置に1ないし4個有していてもよい。

Z環で示される「芳香族複素環」としては、芳香族単環式複素環または芳香族縮合複素環等が挙げられる。

該「芳香族単環式複素環」としては、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール

、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラザン、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等の5ないし6員の芳香族単環式複素環等が挙げられる。

該「芳香族縮合複素環」としては、例えばベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1,2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、1,2-ベンゾイソチアゾール、1H-ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン、プリン、プテリジン、カルバゾリン、カルボリン、アクリジン、フェノキサジン、フェノチアジン、フェナジン、フェノキサチン、チアントレン、フェナトリジン、フェナトロリン、インドリジン、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジン、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジン、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジン、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジン、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジン、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジン等の8~12員の芳香族縮合複素環等が挙げられる。

【0016】

Z環で示される「飽和または不飽和の非芳香族複素環」としては、例えばオキシラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、アゼパン、オキセパン、チエン、オキサゼパン、チアゼパン、アゾカン、オキソカン、チオカン、オキサゾカン、チアゾカン等の3~8員（好ましくは5~6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。これらは、オキソ置換されていてもよく、例えば2-オキソアゼチジン、2-オキソピロリジン、2-オキソピペリジン、2-オキソアゼパン、2-オキソアゾカン、2-オキソテトラヒドロフラン、2-オキソテトラヒドロピラン、2-オ

キソテトラヒドロチオフエン、2-オキシチアン、2-オキソピペラジン、2-オキソオキセパン、2-オキソオキサゼパン、2-オキソチエパン、2-オキソチアゼパン、2-オキソアゾカン、2-オキソオキシカン、2-オキソチオカン、2-オキソオキサゾカン、2-オキソチアゾカン等でもよい。

Z環で示される「置換基を有していてもよい炭化水素環」の「炭化水素環」あるいは「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」からの2本の結合手は可能な位置であればどこでもよい。

【0017】

本発明において、Rは「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい複素環基」を示し、また、RはWと結合することができる。Rで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」は、下記に定義する通りである。また、RがWと結合する場合については下記で詳説する。

【0018】

本発明において、D₁、D₂は、それぞれ、結合手、酸素原子、硫黄原子または $>NR_1$ を示し、式中、R₁は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。ただし、本発明においては、D₁とD₂がともに結合手である場合は除かれる。なかでも、D₁、D₂がそれぞれ結合手または酸素原子であるのが好ましく、特に、D₁が酸素原子であり、かつD₂が酸素原子または結合手であるのが好ましい。R₁で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、下記に定義する通りである。

【0019】

本発明において、Yは「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい複素環基」を示し、なかでもC₁—6炭化水素基が好ましい。Yで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい複素環基」は、下記に定義する通りである。

【0020】

上記R、R₁、Yで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基、飽和また

は不飽和の脂環式炭化水素基、飽和または不飽和の脂環式-脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香族-飽和または不飽和の脂環式炭化水素基等が挙げられ、好ましくは炭素数1ないし16個、より好ましくは炭素数1ないし6個のものが挙げられる。具体的には、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基、アリール基およびアリールアルキル基等が用いられる。

「アルキル基」は、例えば低級アルキル基 (C_{1-6} アルキル基) 等が好ましく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピルおよびヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等が汎用される。R において低級アルキル基 (C_{1-6} アルキル基) が好ましく、特にメチル基が好ましい。

「アルケニル基」は、例えば低級アルケニル基等が好ましく、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニルおよび2,2-ジメチル-ペント-4-エニル等の C_{2-7} アルケニル基等が汎用される。

「アルキニル基」は、例えば低級アルキニル基等が好ましく、例えばエチニル、プロパルギルおよび1-プロピニル等の C_{2-6} アルキニル基等が汎用される。

「シクロアルキル基」は、例えば低級シクロアルキル基等が好ましく、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ [2.2.1] ヘプタニルおよびアダマンチル等の C_{3-10} シクロアルキル基等が汎用される。

「シクロアルケニル基」は、例えば低級シクロアルケニル基が好ましく、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビスクロ [2.2.1] ヘプト-5-エン-2-イル等の C_{3-10} シクロアルケニル基等が汎用される。

「シクロアルキルアルキル基」は、例えば低級シクロアルキルアルキル基が好ましく、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびシクロヘキシルエチル等の C_{4-9} シクロアルキルアルキル基等が汎用される。

「シクロアルケニルアルキル基」は、例えば低級シクロアルケニルアルキル基が好ましく、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、シクロヘキセニルエチル、シクロヘキセニルプロピル、シクロヘプテニルメチル、シクロヘプテニルエチルおよびビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-5-エン-2-イルメチル等などのC₄-9シクロアルケニルアルキル等が汎用される。

「アリール基」は、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニルおよび2-アンスリル等のC₆-14アリール基等が好ましく、例えばフェニル基等が汎用される。

「アリールアルキル基」は、アリール部分としては上記で定義した「アリール基」を有し、アルキル部分としては上記で定義した「アルキル基」を有する。なかでも、例えば、C₆-14アリール-C₁-6アルキル基が好ましく、例えば、ベンジル、フェネチル等が汎用される。

【0021】

上記R、R₁、Yで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピルおよびヘキシル等のC₁-6アルキル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-ブromoエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリフルオロブチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、6,6,6-トリフルオロヘキシル等のモノ-、ジ-またはトリ-ハロゲン-C₁-6アルキル基等）、オキシ基、アミノ基、イミノ基、アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC₁-3アルキレンジオキシ基等）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等のC₁-6アルコキシ基等）、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基

(例えば、クロロメチルオキシ、ジクロロメチルオキシ、トリクロロメチルオキシ、フルオロメチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ、トリフルオロメチルオキシ、2-ブromoエチルオキシ、2,2,2-トリフルオロエチルオキシ、ペンタフルオロエチルオキシ、3,3,3-トリフルオロプロピルオキシ、4,4,4-トリフルオロブチルオキシ、5,5,5-トリフルオロペンチルオキシ、6,6,6-トリフルオロヘキシルオキシ等のモノー、ジーまたはトリーハロゲノーC₁-6アルコキシ基等)、低級アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等のC₁-6アルキルチオ基等)、カルボキシ基、低級アルカノイル基(例えば、ホルミル;アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等のC₁-6アルキルカルボニル基等)、低級アルカノイルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ;アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等のC₁-6アルキルカルボニルオキシ基等)、低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等のC₁-6アルコキシカルボニル基等)、アラキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル等のC₇-11アラキルオキシカルボニル基等)、チオカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC₁-6アルキルスルフィニル基等)、低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC₁-6アルキルスルホニル基等)、スルファモイル基、モノー低級アルキルスルファモイル基(例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル等のモノーC₁-6アルキルスルファモイル基等)、ジ低級アルキルスルファモイル基(例えば、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル等のジC₁-6アルキルスルファモイル基等)、アリールスルファモイル基(例えば、フェニルスルファモイル、ナフチルスルファモイル等のC₆-10アリールスルファモイル基等)、アリール基(例えば、フェニル、ナフチル等のC₆-10アリール基等)、アリールオキシ基(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等のC₆-10アリールオキシ基等)、アリールチオ基(例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等のC₆-10アリールチオ基等)、ア

リールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等のC₆-10アリールスルフィニル基等）、アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等のC₆-10アリールスルホニル基等）、アリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイル等のC₆-10アリールカルボニル基等）、アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等のC₆-10アリールカルボニルオキシ基等）、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ等のハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキルカルボニルアミノ基等）、置換基を有していてもよいカルバモイル基（例えば、式-CONR₂R₃（式中、R₂およびR₃はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基もしくは置換基を有していてもよい複素環基を示す。また、式-CONR₂R₃において、R₂とR₃は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい。）で表される基）、置換基を有していてもよいアミノ基（例えば、式-NR₂R₃（式中、R₂およびR₃は前記と同意義を示す。また、式-NR₂R₃において、R₂とR₃は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい。）で表される基）、置換基を有していてもよいウレイド基（例えば、式-NHCONR₂R₃（式中、R₂およびR₃は前記と同意義を示す。また、式-NHCONR₂R₃において、R₂とR₃は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい。）で表される基）、置換基を有していてもよいカルボキサミド基（例えば、式-NR₂COR₃（式中、R₂およびR₃は前記と同意義を示す）で表される基）、置換基を有していてもよいスルホナミド基（例えば、式-NR₂SO₂R₃（式中、R₂およびR₃は前記と同意義を示す）で表される基）、置換基を有していてもよい複素環基（R₂およびR₃で示されるものと同意義である）等が用いられる。

R₂およびR₃における「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル基等の炭素数1から6のアルキル基）、低級アルケニル基（例えばビニル、アリル基等の炭素数2から6のアルケニル基）、低級アルキニル基（例えばエチニル、プロパルギル基等の炭素数2から6のアルキニル基）、シクロアルキル基（例え

ばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等の炭素数3から8のシクロアルキル基)、シクロアルケニル基(例えばシクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル基等の炭素数3から8のシクロアルケニル基)、シクロアルキルアルキル基(例えばシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル基等の炭素数3から8のシクロアルキル-炭素数1から6のアルキル基)、シクロアルケニルアルキル基(例えばシクロブテニルメチル、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル基等の炭素数3から8のシクロアルケニル-炭素数1から6のアルキル基)、アリール基(例えば、フェニル、ナフチル基等の炭素数6から14のアリール基)、アリールアルキル基(例えば、ベンジル、ナフチルメチル基等の炭素数6から14のアリール-炭素数1から6のアルキル基)等が挙げられる。

R₂およびR₃で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、ピリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、2-オキソアゼピニル、フリル、デカヒドロイソキノリル、キノリニル、インドリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、モルホリニル等の窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する、5~12員の、単環式または縮合複素環基等が挙げられる。R₂およびR₃における「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基としては、それぞれ、例えば、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル基等の炭素数1から6のアルキル基)、低級アルケニル基(例えばビニル、アリル基等の炭素数2から6のアルケニル基)、低級アルキニル基(例えばエチニル、プロパルギル基等の炭素数2から6のアルキニル基)、シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等の炭素数3から8のシクロアルキル基)、低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ基等の炭素数1から6のアルコキシ基)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、カルボキシル基、低級アルカノイル基(例えば、ホルミル;アセチル、プロピオニル、ブチリル基等の炭素数1から6のアルキル-カルボニル基)、低級アルカノイルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ;アセチルオキシ、

プロピオニルオキシ基等の炭素数1から6のアルキルカルボニルオキシ基)、低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル基等の炭素数1から6のアルコキシカルボニル基)、アラルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル基等の炭素数7から17のアラルキルオキシカルボニル基)、アリール基(例えば、フェニル、ナフチル基等の炭素数6から14のアリール基)、アリールオキシ基(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ基等の炭素数6から14のアリールオキシ基)、アリールカルボニル基(例えば、ベンゾイル、ナフトイル基等の炭素数6から14のアリールカルボニル基)、アリールカルボニルオキシ基(例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ基等の炭素数6から14のアリールカルボニルオキシ基)、置換基を有していてもよいカルバモイル基(例えば、カルバモイル;メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル基等の炭素数1ないし6のアルキル基でモノ置換ないしジ置換されたカルバモイル基等)、置換基を有していてもよいアミノ基(例えば、アミノ;メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ基等の炭素数1ないし6のアルキル基でモノ置換ないしジ置換されたアミノ基等)等が挙げられる。置換基の数および位置に特に限定はない。

R₂とR₃が隣接する窒素原子とともに形成する環としては、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ホモピペリジン、モルホリン、ピペラジン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン等が挙げられる。

上記R、R¹、Yで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、それぞれ前記の置換基を、炭化水素基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一または異なってもよい。

【0022】

上記R、Yで示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれるヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む

、5～12員の、芳香族複素環基あるいは飽和または不飽和の非芳香族複素環基等が挙げられる。

【0023】

該「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基または芳香族縮合複素環基等が挙げられる。

「芳香族単環式複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基等が挙げられる。

「芳香族縮合複素環基」としては、例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等の8～12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環）等が

挙げられる。

【0024】

該「飽和または不飽和の非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゾカニル、オキソカニル、チオカニル、オキサゾカニル、チアゾカニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。これらは、オキソ置換されていてもよく、例えば2-オキソアゼチジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソアゼパニル、2-オキソアゾカニル、2-オキソテトラヒドロフリル、2-オキソテトラヒドロピラニル、2-オキソチオラニル、2-オキソチアニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソオキセパニル、2-オキソオキサゼパニル、2-オキソチエパニル、2-オキソチアゼパニル、2-オキソアゾカニル、2-オキソオキソカニル、2-オキソチオカニル、2-オキソオキサゾカニル、2-オキソチアゾカニル等が挙げられる。好ましくは2-オキソピロリジニル等の5員非芳香族複素環基である。

【0025】

上記R、Yで示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記R、R¹、Yで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のもの等が用いられる。

R、Yで示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」は、それぞれ前記の置換基を、複素環基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なってもよい。

【0026】

本発明化合物において、RがWと結合する場合について説明する。RとWが結

合する場合、RとWが結合する位置は、それぞれRおよびWにおける結合可能な位置であれば特に限定はない。

Rにおける結合可能な位置としては、上記Rで定義される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」および「置換基」における結合可能な位置、ならびに上記Rで定義される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」および「置換基」における結合可能な位置が挙げられる。

Wにおける結合可能な位置としては、上記Wで定義される「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」の「二価の鎖状炭化水素基」における結合可能な位置、上記W₁、W₂で定義される「二価の鎖状炭化水素基」における結合可能な位置、ならびに上記Z環で定義される「置換基を有していてもよい炭化水素環」の「炭化水素環」における結合可能な位置および上記Z環で定義される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」における結合可能な位置が挙げられる。

RとWは互いの結合可能な位置で結合し、隣接する窒素原子と一緒に環を形成し得る。該環としては、例えば、飽和含窒素環（例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ホモピペリジン等）、不飽和含窒素環（例えば、テトラヒドロピリジン等）、芳香族含窒素環（例えば、ピロール等）、RおよびWが隣接している窒素原子以外に窒素、酸素、硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を少なくとも1つ含むヘテロ環（例えば、ピペラジン、モルホリン等）、縮合環（例えば、インドール、インドリン、イソインドール、イソインドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン等）等が挙げられる。なかでも4～7員環が好ましい。

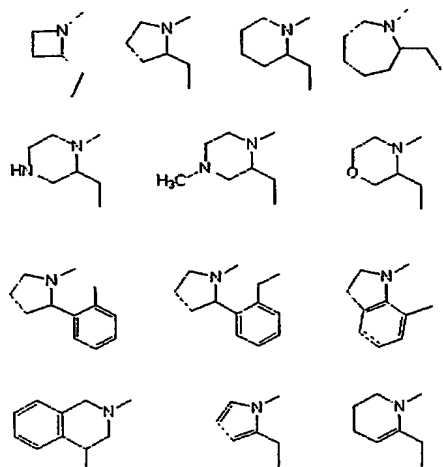
RとWが互いの結合可能な位置で結合し、隣接する窒素原子と一緒に形成する環は、その置換可能な位置に1ないし4個の置換基を有していてもよい。置換基数が2以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。置換基としては、Rで定義される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基、ならびにWで定義される「置換基を有していてもよい二価の鎖状炭化水素基」の置換基が挙げられる。具体的には、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、メチル、エチル、プ

ロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピルおよびヘキシル等のC₁-6アルキル基等の置換基が挙げられる。

【0027】

RとWが結合することによって例えば、

【化20】



等が形成されるがこれらに限定されない。これらは、上記で定義するように置換基を有していてもよく、また、異性体を含み得ることは当業者に理解されるべきである。

本発明において、Xは、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を示し、中でも塩素が好ましい。

【0028】

本発明において、Mは水素原子、金属陽イオンまたは第4級アンモニウムイオンを示す。

本発明における「金属陽イオン」としては、アルカリ金属イオン（例えば、Na⁺、K⁺、Li⁺、Cs⁺など）が挙げられ、中でもNa⁺が好ましい。

本発明における「第4級アンモニウムイオン」としては、例えば、テトラメチルアンモニウムイオン、テトラエチルアンモニウムイオン、テトラプロピルアンモニウムイオン、テトラブチルアンモニウムイオンなどが挙げられ、中でもテトラブチルアンモニウムが好ましい。

【0029】

化合物(I)は分子中の酸性基と無機塩基または有機塩基等とが薬理学的に許容され得る塩基塩を形成することができ、また分子中の塩基性基と無機酸または有機酸等とが薬理学的に許容され得る酸付加塩を形成することができる。

化合物(I)の無機塩基塩としては、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム等）、アンモニア等との塩等が、また化合物(I)の有機塩基塩としては、例えば、ジメチルアミン、トリエチルアミン、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、2-フェニルエチルアミン、ベンジルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピリジン、コリジン等との塩等が挙げられる。

【0030】

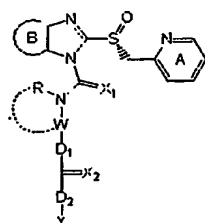
化合物(I)の酸付加塩としては、例えば、無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）等が挙げられる。

本発明の化合物(I)としては、水和物を包含している。該「水和物」としては、0.5水和物～5.0水和物が挙げられる。このうち、0.5水和物、1.0水和物、1.5水和物、2.0水和物が好ましい。

【0031】

本発明の化合物(I)としては、ラセミ体および光学的に活性な化合物を包含している。光学的に活性な化合物としては、一方のエナンチオマーが90%以上のエナンチオマー過剰率(e. e.)のものが好ましく、より好ましくは99%以上エナンチオマー過剰率のものが挙げられる。光学活性体としては、一般式

【化21】



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表わされる (R) 体が好ましい。

化合物 (I) は、以下の方法 A または B により製造できる。

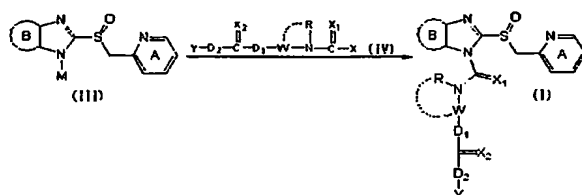
【0032】

(方法 A)

化合物 (III) またはその塩と、化合物 (IV) またはその塩とを塩基の存在下、あるいは非存在下で縮合させることによって化合物 (I) またはその塩を得ることができる。化合物 (III) の塩、化合物 (IV) の塩としては、上記化合物 (I) の塩と同様の塩が挙げられる。例えば、無機酸塩 (例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等)、有機酸塩 (例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等) 等の酸付加塩を挙げることができる。

【0033】

【化22】



【0034】

(式中の各記号は前記と同意義を示す。)

方法 A における反応は一般に溶媒中で行われ、方法 A の反応を阻害しない溶媒が適宜に選択される。このような溶媒としては、例えば、エーテル類 (例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等)、エステル類 (例えば、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等)、ハロゲン化炭化水素類 (例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等)、炭化水素類 (例えば、n-ヘキサン、ベンゼン、ト

ルエン等)、アミド類(例えば、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等)、ニトリル類(例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等)等の他、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が挙げられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。これらの溶媒の使用量は、反応混合物を攪拌できる量であれば特に限定はなく、化合物(III)またはその塩1モルに対して、通常2~100倍重量、好ましくは5~50倍重量である。

【0035】

化合物(IV)またはその塩の使用量は、化合物(III)またはその塩1モルに対して、通常1モル~10モル、好ましくは1モル~3モルである。

方法Aの反応は、通常0℃~100℃、好ましくは20℃~80℃の温度範囲で行われる。

方法Aの反応時間は化合物(III)、(IV)またはそれらの塩および溶媒の種類や反応温度等により異なるが、通常1分~96時間、好ましくは1分~72時間、より好ましくは15分~24時間である。

方法Aの塩基としては、例えば、無機塩基(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等)、3級アミン(例えば、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン等)、アルキレンオキシド類(例えば、プロピレンオキシド、エピクロルヒドリン等)等が挙げられる。当該塩基の使用量は、化合物(IV)またはその塩1モルに対して、通常0.01モル~10モル、好ましくは1モル~3モルである。

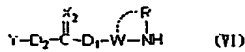
【0036】

化合物(III)またはその塩は、特開昭61-50978号公報、USP4, 628, 098等に記載の方法またはこれらに準じた方法により製造される。

化合物(IV)またはその塩は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって

製造することができる。例えば、脱酸剤の存在下、式 (VI) :

【化23】



(式中、各記号は前記と同義である) で表わされる化合物またはその塩を溶媒中 (例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジクロロメタン等) でホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、炭酸ビス (トリクロロメチル)、チオホスゲン等と作用させることにより得ることができる。化合物 (VI) の塩としては、例えば、無機酸塩 (例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等)、有機酸塩 (例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蓚酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等) 等の酸付加塩等が挙げられる。

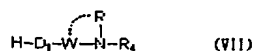
【0037】

ここでいう脱酸剤としては、例えば、無機塩基 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等)、3級アミン (例えば、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン等) 等が挙げられる。

【0038】

化合物 (VI) またはその塩は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。例えば、D₁ が結合手以外の場合は、適切な溶媒 (例えば、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等) 中、式 (VII) :

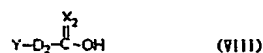
【化24】



(式中、R₄ は水素原子あるいは窒素原子の保護基、他の記号は前記と同義である) で表わされる化合物またはその塩と、

式 (VIII) :

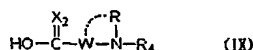
【化 2 5】



(式中、各記号は前記と同義である) で表わされるカルボン酸もしくはチオン酸またはそれらの反応性誘導体 (例えば、無水物、ハロゲン化物等)、あるいはそれらの塩とを縮合させた後、必要に応じて脱保護することにより得ることができる。化合物 (VII) の塩としては、例えば、無機酸塩 (例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等)、有機酸塩 (例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等) 等の酸付加塩等が挙げられる。

あるいは、D₁ が結合手の場合は、適切な溶媒 (例えば、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等) 中、式 (IX) :

【化 2 6】



(式中、各記号は前記と同義である) で表わされるカルボン酸またはチオン酸もしくはそれらの反応性誘導体 (例えば、無水物、ハロゲン化物等)、あるいはそれらの塩と、Y-D₂-H で表わされる化合物とを縮合させた後、必要に応じて脱保護することにより得ることができる。化合物 (IX) の塩としては、例えば、無機酸塩 (例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等)、有機酸塩 (例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等) 等の酸付加塩、例えば、アルカリ金属 (例えば、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属 (例えば、カルシウム等)、アンモニア等との塩等、及び例えば、ジメチルアミン、トリエチルアミン、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、2-フェニルエチルアミン、ベンジルアミン

、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピリジン、コリジン等との有機塩基塩等が挙げられる。

【0039】

式 (VII)、式 (IX) 中、 R_4 で示される保護基としては、例えばホルミル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基（例えばアセチル、エチルカルボニル等）、ベンジル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、 C_{7-10} アラルキルカルボニル基（例えばベンジルカルボニル等）、トリチル基等が用いられる。これらの基は1ないし3個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。

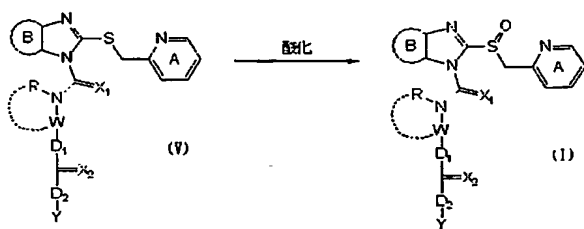
これらの保護基の除去方法としては、自体公知又はこれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、還元、紫外光、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

【0040】

(方法B)

化合物(V)またはその塩を酸化反応に付すことによって、化合物(I)またはその塩を得ることができる。

【化27】



(式中、各記号は前記と同義である)

方法Bにおける反応は、例えば、硝酸、過酸化水素、過酸類、過エステル、オゾン、四酸化二窒素、ヨード素ベンゼン、N-ハロスクシンイミド、1-クロロベンゾトリアゾール、次亜塩素酸tert-ブチル、ジアザビスクロ[2. 2. 2]オクタン臭素錯体、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、二酸化セレン、二酸化マンガン、クロム酸、硝酸セリウムアンモニウム、臭素、塩素、スルフリルクロライド、モ

ノパーオキシフタル酸マグネシウム塩等の酸化剤を用いて行うことができる。酸化剤の使用量は、化合物(V)またはその塩 1 モルに対して、通常 0.5 モル～2 モル、好ましくは 0.8 モル～1.2 モルである。上記過酸化水素や過酸類の酸化剤を用い、さらにバナジウムアセテート、酸化バナジウムアセチルアセトナート、チタンテトライソプロポキシド等の触媒存在下に酸化を行うこともできる。

【0041】

方法Bの反応は、通常、上記酸化反応に不活性な溶媒中で行う。該「不活性な溶媒」としては、例えば、水、アルコール類（例、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等）、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）、アミド類（例、ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド等）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）、極性溶媒（例、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド等）が挙げられ、これらは単独または二種以上の混合溶媒として用いる。該「不活性な溶媒」は、化合物(V)またはその塩に対して、通常 1 倍重量～100 倍重量用いられる。

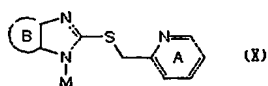
反応温度は、通常 -80℃～80℃、好ましくは 0℃～30℃である。

反応時間は、通常 1 分～6 時間、好ましくは 15 分～1 時間である。

【0042】

方法Bの原料である化合物(V)は、例えば、化合物(III)の替わりに以下の式(X)：

【化28】



（式中、各記号は前記と同義である）で表される化合物を用い、方法Aと同様の反応によって得ることができる。

化合物(X)は、以下の文献に記載の方法またはそれに準じた方法に従って合

成することができる：特開昭61-50978号、特開昭54-141783号、特開昭61-22079号、特開平1-6270号、特開昭63-146882号。

【0043】

化合物(V)の塩としては、上記化合物(I)の塩と同様の塩が挙げられ、例えば、無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）等の酸付加塩を挙げることができる。

【0044】

上記方法AまたはBで得られた化合物(I)またはその塩は、自体公知の分離手段（例、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等）により、反応混合物から単離、精製することができる。また、上記方法AまたはBで得られた化合物(I)またはその塩はそのあらゆる異性体を包含するため、化合物(I)またはその塩を光学分割に付すか、あるいは式(V)の化合物またはその塩を不斉酸化することにより光学的に純粋な化合物(I)またはその塩を得ることができる。

光学分割の方法としては、自体公知の方法が挙げられ、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。不斉酸化は、自体公知の方法、例えばWO96/02535に記載の方法等を用いてもよい。

「分別再結晶法」としては、ラセミ体と光学活性な化合物〔例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシン等〕とで塩を形成させ、これを分別再結晶法等によって分離し、所望により中和工程に付し、フリーの光学異性体を得る方法が挙げられる。

【0045】

「キラルカラム法」としては、ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）に付す方法が挙げられる。例えば、液体クロマトグラフィー

の場合、ENANTIO-OVM（トソー社製）またはダイセル社製CHIRALシリーズ等のキラルカラムにラセミ体を添加し、水、緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、ヘキサン、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン、トリエチルアミン等）、またはこれらの混合溶媒で展開して光学異性体を分離する方法が挙げられる。例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chiral-DeXC B（ジールサイセンス社製）等のキラルカラムを使用して分離する方法が挙げられる。

【0046】

「ジアステレオマー法」としては、ラセミ体と光学活性な試薬を反応させてジアステレオマーの混合物を得、次いで通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）により一方のジアステレオマーを得た後、化学反応（例えば、酸加水分解反応、塩基性加水分解反応、加水素分解反応等）に付して光学活性な試薬部位を切り離し、目的とする光学異性体を得る方法が挙げられる。該「光学活性な試薬」としては、例えば、MTPA〔 α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸〕、(-)-メントキシ酢酸等の光学活性な有機酸；(1R-エンド)-2-(クロロメトキシ)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン等の光学活性なアルコキシメチルハライド等が挙げられる。

【0047】

本発明の化合物(I)またはその塩は、優れた抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、粘膜保護作用、抗ヘリコバクター・ピロリ作用等を有し、また毒性が低いため、医薬として有用である。しかも、酸に安定なので、経口投与する際に腸溶製剤にする必要がなく、腸溶製剤化の費用を削減し、また、錠剤が小さくなることにより嚥下力の弱い病人、特に老人や小人に服用しやすくなる。しかも、腸溶製剤よりも吸収が速いので胃酸分泌抑制作用が速く発現し、また生体内で徐々に元の化合物に変換されるので持続性があり、抗潰瘍剤等として有用である。

【0048】

本発明の化合物(I)またはその塩は、哺乳動物（例、ヒト、サル、ヒツジ、ウ

シ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等)において、消化性潰瘍(例、胃潰瘍、手術後ストレスによる胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍等)；胃炎；逆流性食道炎；食道炎を伴わない胃食道逆流症(Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (Symptomatic GERD))；NUD(Non Ulcer Dyspepsia)；胃癌(インターロイキン-1の遺伝子多形によるインターロイキン-1 β の産生促進に伴う胃癌を含む)；胃MALT(Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)リンパ腫；ゾリンジャー・エリソン(Zollinger-Ellison)症候群；胃酸過多(例、手術後ストレスによる胃酸過多)；急性ストレス潰瘍、出血性胃炎または侵襲ストレス(手術後に集中管理を必要とする大手術や集中治療を必要とする脳血管障害、頭部外傷、多臓器不全、広範囲熱傷から起こるストレス)等による上部消化管出血等の治療および予防、麻酔前投与、ヘリコバクター・ピロリ除菌等に有用である。

【0049】

本発明の化合物(I)またはその塩は、毒性が低く、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体とともに混合した医薬組成物、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、口腔内崩壊錠、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤、貼布剤等の製剤として、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

【0050】

本発明の医薬組成物中の、本発明の化合物(I)またはその塩の含有量は、組成物全体の約0.01重量%～100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等によっても異なるが、例えば、抗潰瘍剤として、成人(60kg)に対し経口的に投与する場合、有効成分として約0.5～1500mg/日、好ましくは約5～150mg/日である。本発明の化合物(I)またはその塩は、1日1回または2～3回に分けて投与してもよい。

本発明の医薬組成物の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、水溶性高分子、塩基性無

機塩；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等があげられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、酸味剤、発泡剤、香料等の添加物を用いることもできる。

該「賦形剤」としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、でんぷん、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、酸化チタン等が挙げられる。

該「滑沢剤」としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸等が挙げられる。

【0051】

該「結合剤」としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルラン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

該「崩壊剤」としては、(1) クロスポビドン、(2) クロスカルメロースナトリウム (FMC-旭化成)、カルメロースカルシウム (五徳薬品) 等スーパー崩壊剤と称される崩壊剤、(3) カルボキシメチルスターチナトリウム (例、松谷化学 (株) 製)、(4) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (例、信越化学 (株) 製)、(5) コーンスターチ等が挙げられる。該「クロスポビドン」としては、ポリビニルポリピロリドン (PVPP)、1-ビニル-2-ピロリジノンホモポリマーと称されているものも含め、1-エテニル-2-ピロリジノンホモポリマーという化学名を有し架橋されている重合物のいずれであってもよく、具体例としては、コリドンCL (BASF社製)、ポリプラスドンXL (ISP社製)、ポリプラスドンXL-10 (ISP社製)、ポリプラスドンINF-10 (ISP社製) 等である。

【0052】

該「水溶性高分子」としては、例えば、エタノール可溶性水溶性高分子 [例えば、ヒドロキシプロピルセルロース (以下、HPCと記載することがある) 等のセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン等]、エタノール不溶性水溶性高分子 [例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (以下、HPMCと記載するこ

とがある)、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース誘導体、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、グアーガム等]等が挙げられる。

該「塩基性無機塩」としては、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよび／またはカルシウムの塩基性無機塩が挙げられる。好ましくはマグネシウムおよび／またはカルシウムの塩基性無機塩である。さらに好ましくはマグネシウムの塩基性無機塩である。該ナトリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム等が挙げられる。該カリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。該マグネシウムの塩基性無機塩としては、例えば、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、珪酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O]$ および水酸化アルミナ・マグネシウム、好ましくは、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム等が挙げられる。該カルシウムの塩基性無機塩としては、例えば、沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウム等が挙げられる。

【0053】

該「溶剤」としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

該「溶解補助剤」としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

【0054】

該「懸濁化剤」としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロー

スナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

該「等張化剤」としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

該「緩衝剤」としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

【0055】

該「無痛化剤」としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

該「防腐剤」としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

【0056】

該「抗酸化剤」としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

該「着色剤」としては、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号等の食用色素；食用レーキ色素、ベンガラ等が挙げられる。

該「甘味剤」としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチン等が挙げられる。

該「酸味剤」としては、例えば、クエン酸（無水クエン酸）、酒石酸、リンゴ酸等が挙げられる。

該「発泡剤」としては、例えば重曹等が挙げられる。

該「香料」としては、合成物および天然物のいずれでもよく、例えば、レモン、ライム、オレンジ、メントール、ストロベリー等が挙げられる。

【0057】

本発明の化合物は、自体公知の方法に従い、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤等の上記担体を添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスクング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。腸溶性製剤とする場合、腸溶層と

薬剤含有層との間に両層の分離を目的として、自体公知の方法により中間層を設けることもできる。

【0058】

本発明の化合物(I)またはその塩を例えば口腔内崩壊錠とする場合、例えば、結晶セルロースおよび乳糖を含有する核を、本発明の化合物(I)またはその塩および必要により塩基性無機塩で被覆し、さらに水溶性高分子含有被覆層で被覆して組成物を得、得られた組成物をポリエチレングリコール含有腸溶性被覆層で被覆し、次にクエン酸トリエチル含有腸溶性被覆層で被覆し、さらにポリエチレングリコール含有腸溶性被覆層で被覆し、最後にマンニトールで被覆して細粒を得、得られた細粒と添加剤とを混合し、成形する方法によって製造することができる。

【0059】

上記「腸溶性被覆層」としては、例えば、セルロースアセテートフタレート(CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギット(Eudragit) L30D-55 (商品名;レーム社製)、コリコートMAE30DP (商品名;BASF社製)、ポリキッドPA30 (商品名;三洋化成社製)等〕、カルボキシメチルエチルセルロース、セラック等の水系腸溶性高分子基剤;メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギットNE30D (商品名)、オイドラギットRL30D (商品名)、オイドラギットRS30D (商品名)等〕等の徐放性基剤;水溶性高分子;クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、アセチル化モノグリセリド、トリアセチン、ヒマシ油等の可塑剤等の一種または二種以上混合したもの等からなる層が挙げられる。

【0060】

上記「添加剤」としては、例えば、水溶性糖アルコール(例、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、還元澱粉糖化物、キシリトール、還元パラチノース、エリスリトール等)、結晶セルロース(例、セオラスKG801、アビセルPH101、アビセルPH102、アビセルPH301、アビセルPH302、アビセルRC-591(結晶セルロース・カルメロースナトリウム)等)

、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（例、LH-22、LH-32、LH-23、LH-33（信越化学（株））およびこれらの混合物等）等が挙げられ、さらに結合剤、酸味料、発泡剤、甘味剤、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、賦形剤、崩壊剤等も用いられる。

【0061】

本発明の化合物は、さらに1～3種の他の活性成分と併用してもよい。

該「他の活性成分」としては、例えば、抗菌剤（例えば、抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質、イミダゾール系化合物、ビスマス塩、キノロン系化合物等）、制酸剤、抗がん剤、非ステロイド系抗炎症剤（NSAID）などの抗炎症剤等が挙げられる。「他の活性成分」としては、抗菌剤が好ましく、抗菌剤のうち、抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質、イミダゾール系化合物等が好ましい。

該「抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質」としては、例えば、ペニシリン系抗生物質（例、アモキシシリン、ベンジルペニシリン、ピペラシリン、メシリナム等）、セフェム系抗生物質（例、セフィキシム、セファクロル等）、マクロライド系抗生物質（例、エリスロマイシン、クラリスロマイシン等）、テトラサイクリン系抗生物質（例、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ストレプトマイシン等）、アミノグリコシド系抗生物質（例、ゲンタマイシン、アミカシン等）、イミペネム等が挙げられる。中でも、ペニシリン系抗生物質、マクロライド系抗生物質等が好ましい。とりわけ、本発明化合物(I)またはその塩と、ペニシリン系抗生物質（特に、アモキシシリン）およびマクロライド系抗生物質（特に、クラリスロマイシン）との併用が好ましい。

【0062】

該「イミダゾール系化合物」としては、例えば、メトロニダゾール、ミコナゾール等が挙げられる。

該「ビスマス塩」としては、例えば、ビスマス酢酸塩、ビスマスクエン酸塩等が挙げられる。

該「キノロン系化合物」としては、例えば、オフロキサシン、シプロキサシン等が挙げられる。

該「他の活性成分」と本発明の化合物(I)またはその塩とを自体公知の方法に

従って混合し、ひとつの医薬組成物（例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等）中に製剤化して併用してもよく、それぞれを別々に製剤化し、同一対象に対して同時にまたは時間差を置いて投与してもよい。

【0063】

【実施例】

以下に、参考例および実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

以下の参考例、実施例において、室温は、約15～30℃を意味する。

$^1\text{H-NMR}$ は、Varian Gemini-200またはMercury-300を用いて測定し、 CDCl_3 、 DMSO-d_6 、 CD_3OD を溶媒として用い、内部標準のテトラメチルシランからのケミカルシフト δ (ppm)を示した。

その他の本明細書中の記号は以下の意味を示す。

s: シングレット

d: ダブレット

t: トリプレット

q: カルテット

m: マルチプレット

br: ブロード

bs: ブロードシングレット

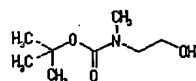
bm: ブロードマルチプレット

J: 結合定数

【0064】

参考例 1

【化29】



2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル

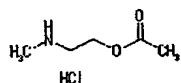
2-(メチルアミノ)エタノール (30.04 g) と酢酸エチル (90 mL) の混合物に氷冷下、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (87.30 g) と酢酸エチル (10 mL) の混合物を滴下した。室温で2時間攪拌後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル (150 mL) に溶解し、水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、標題化合物 (66.19 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47 (9H, s), 2.92 (3H, s), 3.40 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.72-3.80 (2H, m).

【0065】

参考例 2

【化30】



2-(メチルアミノ)エチル アセテート塩酸塩

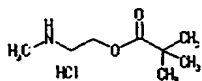
2-(メチルアミノ)エタノール (1.50 g) と酢酸エチル (20 mL) の混合物に氷冷下、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (4.37 g) を添加した。氷冷下、1.5時間攪拌後、無水酢酸 (2.08 mL)、ピリジン (1.78 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.12 g) を添加した。室温で2時間攪拌後、反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL)、5%クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物に4N塩化水素-酢酸エチル溶液 (20 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。ジエチルエーテル (10 mL) を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (2.93 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.07 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.12-3.17 (2H, m), 4.24-4.30 (2H, m), 9.29 (2H, br).

【0066】

参考例 3

【化 3 1】



2-(メチルアミノ)エチル トリメチルアセテート塩酸塩

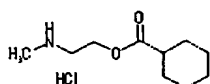
参考例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.75 g) と酢酸エチル (15 mL) の混合物にトリエチルアミン (1.67 mL) を添加した後、トリメチルアセチルクロリド (1.35 mL) と酢酸エチル (5 mL) の混合物を滴下した。室温で 2 時間攪拌後、ピリジン (1.62 mL) を添加し、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL)、5% クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、ジエチルエーテル (10 mL) を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (1.65 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.18 (9H, s), 2.56 (3H, s), 3.17 (2H, t, $J=10.5\text{ Hz}$), 4.22-4.28 (2H, m), 9.19 (2H, br).

【0067】

参考例 4

【化 3 2】



2-(メチルアミノ)エチル シクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩

参考例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.75 g) と酢酸エチル (20 mL) の混合物にピリジン (0.97 mL)

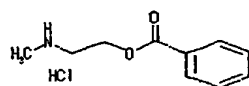
L)、4-ジメチルアミノピリジン(触媒量)を添加した後、シクロヘキサンカルボニルクロリド(1.60 mL)を滴下した。室温で2時間攪拌後、ピリジン(0.65 mL)、シクロヘキサンカルボニルクロリド(0.58 mL)を追加し、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチル(50 mL)を加え、水(50 mL)、5%クエン酸水溶液(50 mL)、飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(10 mL)を添加した。室温で2時間攪拌後、ジエチルエーテル(10 mL)を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物(1.88 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.10-1.45 (5H, m), 1.54-1.73 (3H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.29-2.42 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.12-3.18 (2H, m), 4.23-4.29 (2H, m), 9.23 (2H, br).

【0068】

参考例 5

【化33】



2-(メチルアミノ)エチル ベンゾエート塩酸塩

2-(メチルアミノ)エタノール(30.04 g)と酢酸エチル(90 mL)の混合物に氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル(87.30 g)と酢酸エチル(10 mL)の混合物を滴下した。室温で1時間攪拌後、塩化ベンゾイル(61.8 g)、ピリジン(38.8 mL)を氷冷下添加した。室温で1時間攪拌後、固体を濾去した。固体を酢酸エチル(100 mL)で洗浄し、濾液と洗浄液を合わせ、水(100 mL)、飽和食塩水(100 mL)で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル(100 mL)に溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液(200 mL)を加え、室温で30分間攪拌した。ジエチルエーテル(100 mL)を添加後、固体を濾取した。酢酸エチル(1

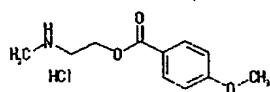
00 mL) で2回洗浄した後、減圧下60℃で乾燥し、標題化合物(57.4 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.62 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.53 (2H, t, $J=9.9\text{ Hz}$), 7.51-7.57 (2H, m), 7.68 (1H, m), 8.11 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.26 (2H, bs) .

【0069】

参考例6

【化34】



2-(メチルアミノ)エチル 4-メトキシベンゾエート塩酸塩

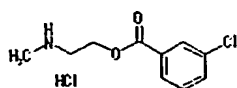
参考例1で得られた2-ヒドロキシエチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(1.75 g)と酢酸エチル(10 mL)の混合物に4-メトキシベンゾイルクロリド(1.88 g)、ピリジン(0.97 mL)を添加した。室温で14時間攪拌後、4-メトキシベンゾイルクロリド(0.70 g)、ピリジン(0.97 mL)を追加し、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(80 mL)を加え、水(20 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)、水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を酢酸エチル(10 mL)に溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液(10 mL)を添加した。室温で1時間攪拌後、ジエチルエーテル(20 mL)を添加して、析出している固体を濾取した。酢酸エチル(15 mL)で2回洗浄した後、減圧下60℃で乾燥し、標題化合物(1.99 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.62 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.48 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.06 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 9.04 (2H, bs) .

【0070】

参考例7

【化35】



2-(メチルアミノ)エチル 3-クロロベンゾエート塩酸塩

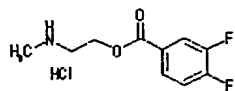
参考例1で得られた2-ヒドロキシエチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(1.75 g)と酢酸エチル(10 mL)の混合物に3-クロロベンゾイルクロリド(1.92 g)、ピリジン(0.97 mL)を添加した。室温で1時間攪拌後、60℃で6時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(80 mL)を加え、水(20 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)、水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に4 N塩化水素-酢酸エチル溶液(10 mL)を添加した。室温で22時間攪拌後、ジエチルエーテル(15 mL)を添加して、析出している固体を濾取した。酢酸エチル(15 mL)で2回洗浄した後、減圧下60℃で乾燥し、標題化合物(2.01 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.63 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.53 (2H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.15 (1H, s), 9.07 (2H, bs).

【0071】

参考例8

【化36】



2-(メチルアミノ)エチル 3,4-ジフルオロベンゾエート塩酸塩

参考例1で得られた2-ヒドロキシエチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(1.75 g)と酢酸エチル(10 mL)の混合物に3,4-ジフルオロベンゾイルクロリド(1.77 g)、ピリジン(0.97 mL)を添加した。室温で

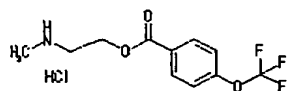
3日間攪拌後、反応液に酢酸エチル（80 mL）を加え、水（20 mL）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）、水（20 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に4 N塩化水素-酢酸エチル溶液（10 mL）を添加した。室温で4時間攪拌後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル（15 mL）で洗浄後、減圧下60℃で乾燥し、標題化合物（2.05 g）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.62 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.53 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 7.64 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.25 (1H, m), 9.25 (2H, bs).

【0072】

参考例9

【化37】



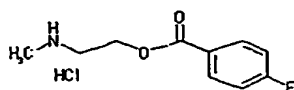
2-(メチルアミノ)エチル 4-トリフルオロメトキシベンゾエート塩酸塩
参考例1で得られた2-ヒドロキシエチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(1.30 g)と酢酸エチル(10 mL)の混合物に4-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド(1.83 g)、ピリジン(0.72 mL)を添加した。60℃で25時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(60 mL)を加え、水(30 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)、水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に4 N塩化水素-酢酸エチル溶液(10 mL)を添加した。室温で14.5時間攪拌後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル(15 mL)で2回洗浄した後、減圧下60℃で乾燥し、標題化合物(1.83 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.63 (3H, s), 3.31 (2H, m), 4.54 (2H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.24 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 9.02 (2H, bs).

【0073】

参考例 10

【化 38】



2-(メチルアミノ)エチル 4-フルオロベンゾエート塩酸塩

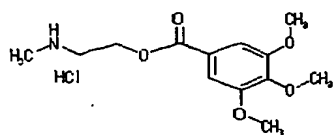
参考例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.75 g) と酢酸エチル (10 mL) の混合物に 4-フルオロベンゾイルクロリド (1.74 g)、ピリジン (0.97 mL) を添加した。室温で 6.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (80 mL) を加え、水 (30 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL)、水 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を添加した。室温で 1 時間攪拌後、析出している固体を濾取した。酢酸エチル (15 mL) で 2 回洗浄した後、減圧下 60 °C で乾燥し、標題化合物 (1.89 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.62 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.52 (2H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.34-7.44 (2H, m), 8.16-8.24 (2H, m), 9.18 (2H, bs).

【0074】

参考例 11

【化 39】



2-(メチルアミノ)エチル 3,4,5-トリメトキシベンゾエート塩酸塩

参考例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.75 g) と酢酸エチル (10 mL) の混合物に 3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド (2.54 g)、ピリジン (0.97 mL) を添加した。

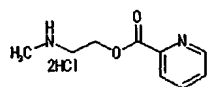
60℃で14時間攪拌後、3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルクロリド(1.30 g)、ピリジン(0.97 mL)、酢酸エチル(10 mL)を追加し、60℃で24時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液に酢酸エチル(50 mL)、水(30 mL)を添加した。分液後、酢酸エチル層を1N塩酸(30 mL)、水(30 mL)、硫酸銅(II)水溶液(30 mL)、水(30 mL)、飽和食塩水(30 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1で溶出)で精製した。精製物に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(10 mL)を添加した。室温で4時間攪拌後、減圧濃縮した。トルエン(10 mL)を加え、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに懸濁させ、固体を濾取した。酢酸エチル(15 mL)で洗浄した後、減圧下乾燥し、標題化合物(1.79 g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.61 (3H, s), 3.28-3.35 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.87 (6H, s), 4.48-4.54 (2H, m), 7.40 (2H, s), 9.43 (2H, br).

【0075】

参考例12

【化40】



2-(メチルアミノ)エチル 2-ピリジンカルボキシレート二塩酸塩

参考例1で得られた2-ヒドロキシエチル(メチル)ガルバミン酸tert-ブチル(1.75 g)、2-ピリジンカルボニルクロリド塩酸塩(2.67 g)、ピリジン(1.21 mL)及び4-ジメチルアミノピリジン(0.122 g)のテトラヒドロフラン溶液(100 mL)に、氷冷下、トリエチルアミン(2.09 mL)を滴下し、室温で6時間攪拌した。反応液に水(200 mL)を加え酢酸エチル(150 mL)で抽出した。有機層を5%硫酸銅(II)水溶液(100 mL)、水(100 mL)及び飽和食塩水(100 mL)で順次洗浄し、無水

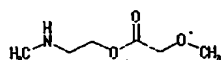
硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。残留物を酢酸エチル（50 mL）、エタノール（100 mL）に溶解し、4 N塩化水素-酢酸エチル溶液（15 mL）を加え、室温で1時間攪拌した。析出している固体を濾取し、酢酸エチル（100 mL）で2回洗浄した後、減圧下60℃で乾燥し、標題化合物（1.08 g）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.62 (3H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.35 (2H, m), 4.63 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 5.26 (1H, bs), 7.77-7.84 (1H, m), 8.14-8.18 (1H, m), 8.36-8.40 (1H, m), 8.70-8.90 (1H, m), 9.48 (2H, br).

【0076】

参考例13

【化41】



2-(メチルアミノ)エチル メトキシアセテート

参考例1で得られた2-ヒドロキシエチル（メチル）カルバミン酸tert-ブチル（1.75 g）と酢酸エチル（10 mL）の混合物にメトキシアセチルクロリド（1.20 g）、ピリジン（0.97 mL）を添加した。室温で3時間攪拌後、反応液に酢酸エチル（70 mL）を加え、水（20 mL）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）、水（20 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を酢酸エチル（5 mL）に溶解し、4 N塩化水素-酢酸エチル溶液（10 mL）を添加した。室温で1時間攪拌後、減圧濃縮した。残留物に水（60 mL）とジエチルエーテル（30 mL）を加え、攪拌した後、水層を分取した。水層を炭酸水素ナトリウムで塩基性にした後、酢酸エチル（40 mL）で2回抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標題化合物（1.00 g）を無色油状物として得た。

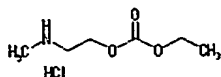
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 2.40 (1H, bs), 3.06 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.57 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.75-

3. 82 (2H, m), 4. 13 (2H, s).

【0077】

参考例 14

【化 4 2】



エチル 2-(メチルアミノ)エチル カーボネート塩酸塩

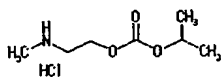
参考例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.75 g) と酢酸エチル (20 mL) の混合物にピリジン (0.97 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を添加した後、クロロ炭酸エチル (1.25 mL) を滴下した。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL)、5% クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、ジエチルエーテル (10 mL) を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (1.66 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.54 (3H, s), 3.16-3.22 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.32-4.37 (2H, m), 9.25 (2H, br)

【0078】

参考例 15

【化 4 3】



イソプロピル 2-(メチルアミノ)エチル カーボネート塩酸塩

参考例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブ

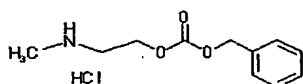
チル (3.50 g) と酢酸エチル (20 mL) の混合物に氷冷下、クロロ炭酸イソプロピル (1.35 g)、ピリジン (1.94 mL) を添加した。氷冷下、3.5 時間攪拌後、クロロ炭酸イソプロピル (1.84 g) を追加し、室温で2.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (120 mL) を加え、水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に4 N塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を添加した。室温で2 時間攪拌後、析出している固体を濾取した。酢酸エチル (15 mL) で洗浄した後、減圧下60℃で乾燥し、標題化合物 (1.38 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.25 (6H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.56 (3H, s), 3.20 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.32 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.80 (1H, m), 8.95 (2H, bs).

【0079】

参考例16

【化44】



ベンジル 2-(メチルアミノ)エチル カーボネート塩酸塩

参考例1で得られた2-ヒドロキシエチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (1.75 g) と酢酸エチル (20 mL) の混合物にピリジン (0.97 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を添加した後、クロロ炭酸ベンジル (1.57 mL) を滴下した。室温で2 時間攪拌後、ピリジン (0.65 mL)、クロロ炭酸ベンジル (1.28 mL) を追加した。室温で5 日間攪拌後、氷冷下、ピリジン (0.81 mL) を追加し、さらにクロロ炭酸ベンジル (1.43 mL) の酢酸エチル溶液 (5 mL) をゆっくり滴下した。室温で2 時間攪拌後、酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL)、5%クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物に4 N塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を添加した。室温で2 時間攪拌後、ジエチルエーテル (10 mL) を添加して、析出している固

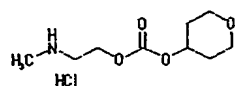
体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (1.99 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.55 (3H, s), 3.21 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.37 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.18 (2H, s), 7.30-7.50 (5H, m), 9.07 (2H, br).

【0080】

参考例 17

【化 45】



2-(メチルアミノ)エチル テトラヒドロピラン-4-イル カーボネート塩
酸塩

炭酸ビス(トリクロロメチル) (2.97 g) のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) に氷冷下、ピリジン (2.43 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を滴下した。氷冷下、10分間攪拌後、テトラヒドロピラン-4-オール (1.91 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) をゆっくり滴下した。室温で2時間攪拌後、減圧濃縮し、残留物に酢酸エチル (50 mL) と水 (50 mL) を加えた。酢酸エチル層を分取し、0.2 N塩酸 (20 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して、クロロ炭酸テトラヒドロピラン-4-イル (1.53 g) を得た。参考例1で得られた2-ヒドロキシエチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (1.40 g) とテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物にピリジン (0.78 mL) を添加した後、上記で得られたクロロ炭酸テトラヒドロピラン-4-イル (1.53 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。5%クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=4:1、続いて3:2で溶出) で精製した。得

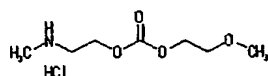
られた無色油状物 (2.03 g) をジエチルエーテル (2 mL) に溶解し、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (5 mL) を添加した。室温で30分間攪拌後、ジエチルエーテル (10 mL) を添加して、終夜攪拌した。析出している固体を濾取し、減圧下乾燥して、標題化合物 (1.20 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.50-1.65 (2 H, m), 1.87-1.98 (2 H, m), 2.54 (3 H, s), 3.20 (2 H, m), 3.40-3.50 (2 H, m), 3.74-3.83 (2 H, m), 4.36 (2 H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.72-4.83 (1 H, m), 9.32 (2 H, br).

【0081】

参考例 18

【化 46】



2-メトキシエチル 2-(メチルアミノ)エチル カーボネート塩酸塩

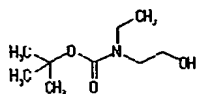
参考例 1 で得られた 2-ヒドロキシエチル (メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.75 g) と酢酸エチル (20 mL) の混合物にピリジン (1.62 mL) を添加した後、クロロ炭酸 2-メトキシエチル (2.77 g) の酢酸エチル溶液 (5 mL) をゆっくり滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。5%クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をジエチルエーテル (2 mL) に溶解し、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (5 mL) を添加した。室温で30分間攪拌後、ジエチルエーテル (10 mL) を添加して、終夜攪拌した。析出している固体を濾取し、減圧下乾燥して、標題化合物 (1.56 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.54 (3 H, s), 3.19 (2 H, m), 3.26 (3 H, s), 3.52-3.57 (2 H, m), 4.20-4.25 (2 H, m), 4.33-4.39 (2 H, m), 9.26 (2 H, br)

【0082】

参考例 19

【化 47】



エチル (2-ヒドロキシエチル) カルバミン酸 tert-ブチル

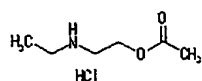
2-(エチルアミノ) エタノール (8.91 g) と酢酸エチル (100 mL) の混合物に氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル (21.8 g) を添加した。室温で3日間攪拌後、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、標題化合物 (19.0 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.11 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 3.27 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.37 (2H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 3.73 (2H, q, $J=5.2\text{ Hz}$).

【0083】

参考例 20

【化 48】



2-(エチルアミノ) エチル アセテート塩酸塩

参考例 19 で得られたエチル (2-ヒドロキシエチル) カルバミン酸 tert-ブチル (1.89 g) と酢酸エチル (20 mL) の混合物に無水酢酸 (1.04 mL)、ピリジン (0.89 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.061 g) を添加した。室温で3時間攪拌後、酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL)、5% クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物に 4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチル (10 mL)

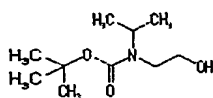
L)、ジエチルエーテル (20 mL) を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (1.54 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.22 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.07 (3H, s), 2.95 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.15 (2H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 4.24–4.30 (2H, m), 9.17 (2H, br).

【0084】

参考例 21

【化 49】



2-ヒドロキシエチル (イソプロピル) カルバミン酸tert-ブチル

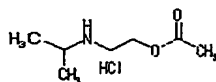
2-(イソプロピルアミノ) エタノール (10.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に、二炭酸ジ-tert-ブチル (22.2 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することで、標題化合物 (21.21 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.12 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.30 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 3.71 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 3.80–4.30 (1H, m).

【0085】

参考例 22

【化 50】



2-(イソプロピルアミノ) エチル アセテート塩酸塩

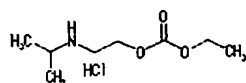
参考例 21 で得られた 2-ヒドロキシエチル (イソプロピル) カルバミン酸 tert-ブチル (5.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (15 mL) にピリジン (6.0 mL) と無水酢酸 (2.79 mL) を加え室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を 5% クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた無色油状物を 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、減圧下乾燥することで、標題化合物 (3.14 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.25 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.08 (3H, s), 3.10-3.40 (3H, m), 4.29 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 9.11 (2H, br).

【0086】

参考例 23

【化 51】



エチル 2-(イソプロピルアミノ)エチル カーボネート塩酸塩

参考例 21 で得られた 2-ヒドロキシエチル (イソプロピル) カルバミン酸 tert-ブチル (5.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (15 mL) にピリジン (6.0 mL) とクロロ炭酸エチル (2.81 mL) を加え室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を 5% クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた無色油状物を 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、減圧下乾燥することで、標題化合物 (3.34 g) を無色固体として得た。

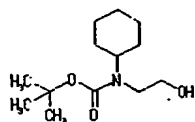
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.20-1.30 (9H, m), 3.10

- 3.40 (3H, m), 4.17 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 4.37 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 9.13 (2H, br).

【0087】

参考例 24

【化52】



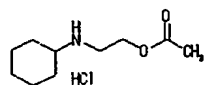
シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル) カルバミン酸 tert-ブチル 2-(シクロヘキシルアミノ) エタノール (14.3 g) のエタノール溶液 (200 mL) に、二炭酸ジ-tert-ブチル (21.8 g) を滴下した。室温で 2 日間攪拌後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル (200 mL) に溶解し、水 (100 mL) 及び飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標題化合物 (24.2 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.26-1.39 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.61-1.81 (6H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.69 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 3.66-3.90 (2H, br)

【0088】

参考例 25

【化53】



2-(シクロヘキシルアミノ) エチル アセテート塩酸塩

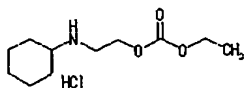
参考例 24 で得られたシクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル) カルバミン酸 tert-ブチル (2.43 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に氷冷下、ピリジン (1.05 mL)、無水酢酸 (1.23 mL) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.122 g) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に酢酸

エチル (100 mL) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL)、5%硫酸銅 (II) 水溶液 (100 mL) 及び飽和食塩水 (100 mL) で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル (15 mL) に溶解し、4 N塩化水素—酢酸エチル溶液 (15 mL) を添加した。室温で3時間攪拌後、ジイソプロピルエーテル (20 mL) を加え、析出している固体を濾取することにより、標題化合物 (1.78 g) を白色固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.05–2.03 (10H, m), 2.07 (3H, s), 2.90–3.10 (1H, m), 3.17 (2H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 4.29 (2H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 9.19 (2H, br).

【0089】

参考例26

【化54】



2-(シクロヘキシルアミノ)エチル エチル カーボネート塩酸塩

参考例24で得られたシクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル) カルバミン酸 tert-ブチル (2.43 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に氷冷下、ピリジン (1.45 mL)、クロロ炭酸エチル (1.71 mL) 及び4-ジメチルアミノピリジン (0.122 g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (100 mL) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL)、5%硫酸銅 (II) 水溶液 (100 mL)、水 (100 mL) 及び飽和食塩水 (100 mL) で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル (15 mL) に溶解し、4 N塩化水素—酢酸エチル溶液 (15 mL) を添加した。室温で3時間攪拌後、ジイソプロピルエーテル (20 mL) を加え、析出している固体を濾取することにより、標題化合物 (2.12 g) を白色固体として得た。

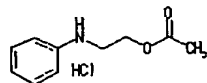
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.01–2.08 (10H, m), 1.2

3 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.90–3.10 (1H, m), 3.21 (2H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 4.16 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.39 (2H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 9.27 (2H, br).

【0090】

参考例27

【化55】



2-アニリノエチル アセテート塩酸塩

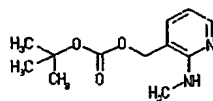
2-アニリノエタノール (137 g) のテトラヒドロフラン溶液 (700 mL) に氷冷下でピリジン (97.1 mL)、無水酢酸 (113.2 mL) 及び4-ジメチルアミノピリジン (12.22 g) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (1 L) を加え、水 (1 L)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 L)、5%硫酸銅 (II) 水溶液 (1 L) 及び飽和食塩水 (1 L) で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去した。得られた残留物の酢酸エチル (700 mL) 溶液に氷冷下、4 N塩化水素-酢酸エチル溶液 (250 mL) を加え、析出した固体を濾取することにより、標題化合物 (156 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 2.11 (3H, s), 3.71–3.76 (2H, m), 4.32–4.37 (2H, m), 7.49–7.64 (5H, m)

【0091】

参考例28

【化56】



tert-ブチル [2-(メチルアミノ)-3-ピリジル] メチル カーボネ

ート

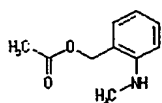
[2-(メチルアミノ)-3-ピリジル] メタノール (2 g : WO 01/32652 に記載の方法で合成) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に二炭酸ジ-tert-ブチル (3.48 g) 及び4-ジメチルアミノピリジン (0.18 g) を加え、1時間還流した。反応液に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得た残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5 で溶出) で精製することにより、標題化合物 (1.51 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49 (9H, s), 3.02 (3H, d, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 4.99 (2H, s), 5.00 (1H, bs), 6.55 (1H, dd, $J = 7.0, 5.0 \text{ Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J = 7.0, 1.8 \text{ Hz}$), 8.16 (1H, dd, $J = 5.0, 1.8 \text{ Hz}$).

【0092】

参考例 29

【化57】



2-(メチルアミノ) ベンジル アセテート

[2-(メチルアミノ) フェニル] メタノール (1.37 g : WO 01/32652 に記載の方法で合成) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) にピリジン (1.05 mL)、無水酢酸 (1.23 mL) 及び4-ジメチルアミノピリジン (0.18 g) を加え、室温で8時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を5%硫酸銅 (II) 水溶液 (50 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5、続いて1 : 3で溶出) で精製することにより、標題化合物 (0

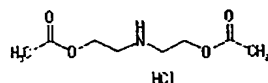
38 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.08 (3H, s), 2.87 (3H, s), 4.40 (1H, br), 5.08 (2H, s), 6.64–6.74 (2H, m), 7.17–7.32 (2H, m).

【0093】

参考例 30

【化58】



2-[(2-アセチルオキシエチル)アミノ]エチル アセテート塩酸塩

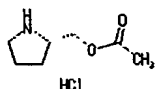
2, 2'-イミノジエタノール (2.10 g) と酢酸エチル (20 mL) の混合物に氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル (4.37 g) を添加した。氷冷下、1.5 時間攪拌後、無水酢酸 (2.08 mL)、ピリジン (1.78 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.12 g) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL)、5% クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (20 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。ジエチルエーテル (10 mL) を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (6.18 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.07 (6H, s), 3.23 (4H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 4.27–4.33 (4H, m), 9.40 (2H, br).

【0094】

参考例 31

【化59】



(S) - 2 - ピロリジニルメチル アセテート塩酸塩

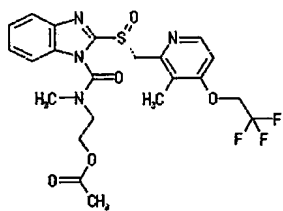
(S) - 2 - ピロリジニルメタノール (1.01 g) と酢酸エチル (10 mL) の混合物に氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル (2.18 g) を添加した。氷冷下、1時間攪拌後、無水酢酸 (1.04 mL)、ピリジン (0.89 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.061 g) を添加した。室温で1時間攪拌後、反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL)、5%クエン酸水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物に4N塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。ジエチルエーテル (10 mL) を添加して、析出している固体を濾取した。減圧下乾燥し、標題化合物 (1.68 g) を微褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.56-2.10 (4H, m), 2.06 (3H, s), 3.05-3.24 (2H, m), 3.63-3.68 (1H, m), 4.15 (1H, dd, $J=11.8, 8.1\text{ Hz}$), 4.26 (1H, dd, $J=11.8, 4.1\text{ Hz}$), 9.21 (1H, br), 9.87 (1H, br).

【0095】

実施例 1

【化60】



2- [メチル [[(R) - 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル] カルボニル] アミノ] エチル アセテート

炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30

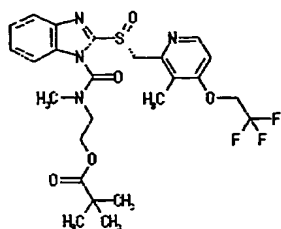
mL) に氷冷下、ピリジン (0.40 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30 分間攪拌後、参考例 2 で得られた 2- (メチルアミノ) エチル アセテート塩酸塩 (0.77 g) を添加した。トリエチルアミン (0.70 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で 1 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R)-2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール (1.11 g)、トリエチルアミン (0.84 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1、続いて酢酸エチルで溶出) で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1、続いて酢酸エチル、続いてアセトン:酢酸エチル=1:4、続いて 1:1 で溶出) で精製することにより、標題化合物 (1.13 g) を黄色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.10 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.09 (3H, bs), 3.60-4.00 (2H, br), 4.25-4.50 (4H, m), 4.89 (1H, d, $J=13.3\text{ Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=13.3\text{ Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 7.35-7.51 (3H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.35 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$).

【0096】

実施例 2

【化 6 1】



2-[メチル[[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル トリメチルアセテート

炭酸ビス(トリクロロメチル)(0.50g)のテトラヒドロフラン溶液(30 mL)に氷冷下、ピリジン(0.40 mL)のテトラヒドロフラン溶液(1 mL)を滴下した。氷冷下、1時間攪拌後、参考例3で得られた2-(メチルアミノ)エチル トリメチルアセテート塩酸塩(0.98 g)を添加した。トリエチルアミン(0.70 mL)のテトラヒドロフラン溶液(1 mL)を滴下後、室温で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水(50 mL)を加え、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解した。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(1.11 g)、トリエチルアミン(0.84 mL)、4-ジメチルアミノピリジン(0.037 g)を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水(50 mL)を加え、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトン：ヘキサン=1：3、続いて3：2で溶出)で精製した。アセトン-ジイソプロピルエーテルより結晶化し、アセトン-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、標題化合物(1.01 g)を無色固体として得た。

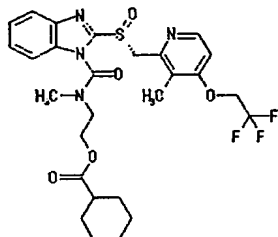
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.23 (9H, s), 2.23 (3H, s), 3.08 (3H, bs), 3.40-4.30 (2H, br), 4.30-4.

5.0 (4H, m), 4.80-5.20 (2H, br), 6.64 (1H, d, $J=5.7$ Hz), 7.35-7.50 (3H, m), 7.78-7.88 (1H, m), 8.35 (1H, d, $J=5.7$ Hz).

【0097】

実施例 3

【化 62】



2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル シクロヘキサンカルボキシレート

炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に氷冷下、ピリジン (0.40 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考例4で得られた2-(メチルアミノ)エチル シクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩 (1.11 g) を添加した。トリエチルアミン (0.70 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.11 g)、トリエチルアミン (0.84 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.037 g) を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾

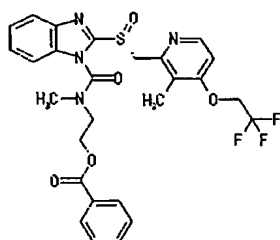
燥した。減圧濃縮後、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（アセトン：ヘキサン＝1：3、続いて3：2で溶出）で精製した。アセトン－ジイソプロピルエーテルより結晶化し、アセトン－ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、標題化合物（1.11 g）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.10–1.55 (5H, m), 1.55–1.82 (3H, m), 1.84–1.98 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.27–2.40 (1H, m), 3.08 (3H, bs), 3.40–4.30 (2H, br), 4.30–4.50 (4H, m), 4.80–5.15 (2H, br), 6.64 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 7.35–7.48 (3H, m), 7.84 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$).

【0098】

実施例 4

【化63】



2-[メチル[[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル ベンゾエート

炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.50 g）のテトラヒドロフラン溶液（30 mL）に氷冷下、ピリジン（0.40 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下した。氷冷下、1時間攪拌後、参考例5で得られた2-（メチルアミノ）エチル ベンゾエート塩酸塩（1.08 g）を添加した。トリエチルアミン（0.70 mL）のテトラヒドロフラン溶液（1 mL）を滴下後、室温で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシ

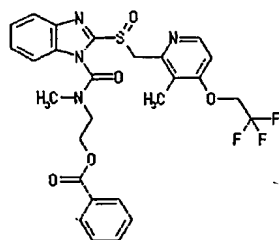
ウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.11 g)、トリエチルアミン (0.84 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.037 g) を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン:ヘキサン=1:3、続いて3:2で溶出) で精製した。アセトン-ジエチルエーテルより結晶化し、アセトン-ジエチルエーテルから再結晶することにより、標題化合物 (1.09 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.22 (3H, s), 3.12 (3H, bs), 3.50-4.30 (2H, br), 4.37 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.68 (2H, m), 4.80-5.20 (2H, br), 6.63 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.26-7.48 (5H, m), 7.53-7.61 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.04 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$).

【0099】

実施例 5

【化64】



2-[[メチル[[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチルベンゾエート
炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.99 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30

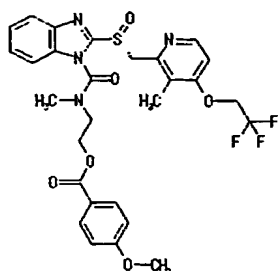
mL) に氷冷下、ピリジン (0.81 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) を滴下した。氷冷下、30 分間攪拌後、参考例 5 で得られた 2- (メチルアミノ) エチル ベンゾエート塩酸塩 (2.16 g) を添加した。トリエチルアミン (1.39 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) を添加後、室温で 1 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (40 mL) に溶解した。2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール (2.90 g)、トリエチルアミン (2.20 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.096 g) を添加し、60℃で 2 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (150 mL) と水 (80 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1、続いて酢酸エチルで溶出) で精製した。アセトンから再結晶することにより、標題化合物 (2.62 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.22 (3H, s), 3.13 (3H, bs), 3.68-3.98 (2H, bm), 4.38 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.69 (2H, m), 4.80-5.10 (2H, bm), 6.64 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.27-7.48 (5H, m), 7.59 (1H, m), 7.83 (1H, m), 8.06 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$).

【0100】

実施例 6

【化 6 5】



2- [メチル [[(R) - 2 - [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル 4-メトキシベンゾエート炭酸ビス (トリクロロメチル) (0. 584 g) のテトラヒドロフラン溶液 (18 mL) に氷冷下、ピリジン (0. 49 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、40分間攪拌後、参考例6で得られた2- (メチルアミノ) エチル 4-メトキシベンゾエート塩酸塩 (1. 48 g) を添加した。トリエチルアミン (0. 84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を添加後、室温で80分間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (80 mL) と水 (50 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (25 mL) に溶解した。(R) - 2 - [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール (1. 55 g)、トリエチルアミン (1. 17 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0. 051 g) を添加し、60℃で3時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (150 mL) と水 (50 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1、続いて酢酸エチルで溶出) で精製した。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、標題化合物 (1. 08 g) を無色固体として得た。

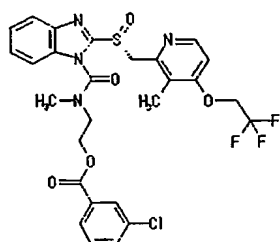
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 2. 22 (3H, s), 3. 11 (3H, bs)

, 3.68-3.90 (2H, bm), 3.85 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J=7.9$ Hz), 4.58-4.72 (2H, m), 4.82-5.14 (2H, bm), 6.63 (1H, d, $J=5.7$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.27-7.40 (3H, m), 7.82 (1H, m), 7.99 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=5.7$ Hz).

【0101】

実施例 7

【化 66】



2-[メチル[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル 3-クロロベンゾエート炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.582 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に氷冷下、ピリジン (0.49 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考例7で得られた2-(メチルアミノ)エチル 3-クロロベンゾエート塩酸塩 (1.50 g) を添加した。トリエチルアミン (0.84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を添加後、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (80 mL) と水 (40 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (25 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.44 g)、トリエチルアミン (1.09 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.048 g) を添加し、60℃で3時間攪拌した。

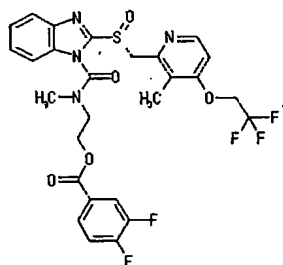
。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル（80 mL）と水（40 mL）を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2、続いて1：1で溶出）で精製し、標題化合物（0.84 g）を無色シロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.21 (3H, s), 3.12 (3H, bs), 3.78–4.08 (2H, bm), 4.38 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.64–5.08 (4H, bm), 6.64 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 7.34–7.42 (4H, m), 7.56 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.94 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$).

【0102】

実施例 8

【化67】



2-[メチル[[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル 3,4-ジフルオロベンゾエート

炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.582 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に氷冷下、ピリジン (0.49 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考例8で得られた2-(メチルアミノ)エチル 3,4-ジフルオロベンゾエート塩酸塩 (1.51 g) を添加した。トリエチルアミン (0.84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を

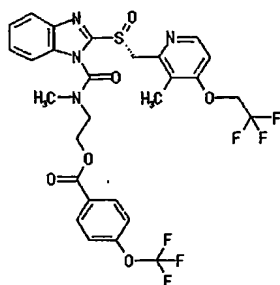
添加後、室温で3時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル（80 mL）と水（50 mL）を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（25 mL）に溶解した。（R）-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（1.71 g）、トリエチルアミン（1.29 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.056 g）を添加し、60℃で17時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル（100 mL）と水（50 mL）を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、水層を酢酸エチル（20 mL）で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1、続いて2：1で溶出）で精製し、さらに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1で溶出）で精製した。アセトン-ジイソプロピルエーテルより結晶化し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、標題化合物（1.37 g）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.21 (3H, s), 3.11 (3H, bs), 3.82-4.08 (2H, bm), 4.38 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.60-5.14 (4H, bm), 6.63 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.20 (1H, m), 7.33-7.41 (3H, m), 7.78-7.92 (3H, m), 8.33 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$).

【0103】

実施例 9

【化68】



2-[メチル[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル 4-トリフルオロメトキシベンゾエート

炭酸ビス(トリクロロメチル)(0.582 g)のテトラヒドロフラン溶液(20 mL)に氷冷下、ピリジン(0.49 mL)のテトラヒドロフラン溶液(1 mL)を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考例9で得られた2-(メチルアミノ)エチル 4-トリフルオロメトキシベンゾエート塩酸塩(1.79 g)を添加した。トリエチルアミン(0.84 mL)のテトラヒドロフラン溶液(1 mL)を添加後、室温で1.5時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル(80 mL)と水(50 mL)を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水(30 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン(25 mL)に溶解した。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(1.57 g)、トリエチルアミン(1.18 mL)、4-ジメチルアミノピリジン(0.052 g)を添加し、60℃で4.5時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル(100 mL)と水(50 mL)を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、水層を酢酸エチル(30 mL)で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、飽和食塩水(30 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1で溶出)で精製し、さらに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1で溶出)で精製することにより、標題化合物(1.44 g)を無色シロップとして得た。

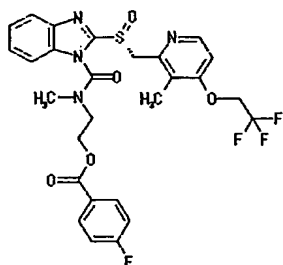
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.22 (3H, s), 3.11 (3H, bs), 3.85-4.05 (2H, bm), 4.38 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.60-5.12 (4H, bm), 6.64 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.25-7.40 (3H, m),

7.82 (1H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 8.09 (2H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J = 5.7 \text{ Hz}$).

【0104】

実施例10

【化69】



2-[メチル[[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル 4-フルオロベンゾエート炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.582 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に氷冷下、ピリジン (0.49 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考例10で得られた2-(メチルアミノ)エチル 4-フルオロベンゾエート塩酸塩 (1.40 g) を添加した。トリエチルアミン (0.84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を添加後、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (80 mL) と水 (40 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.32 g)、トリエチルアミン (1.00 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.049 g) を添加し、60℃で14.5時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (150 mL) と水 (50 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を酢酸エチル：ヘキサン

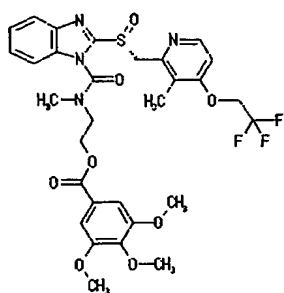
=1:1から結晶化し、濾取した。続いてアセトンから再結晶することにより、
標題化合物 (1.39 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.22 (3H, s), 3.12 (3H, bs),
3.78–4.20 (2H, bm), 4.38 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$),
4.58–5.08 (4H, bm), 6.65 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$),
7.11 (2H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.28–7.44 (3H, m),
7.81–7.86 (1H, m), 8.03–8.11 (2H, m), 8.35
(1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$).

【0105】

実施例 11

【化70】



2-[メチル[[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフル
オロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダ
ゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル 3,4,5-トリメトキシベン
ゾエート

炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.60 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30
mL) に氷冷下、ピリジン (0.49 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL)
を滴下した。氷冷下、10分間攪拌後、参考例11で得られた2-(メチルア
ミノ)エチル 3,4,5-トリメトキシベンゾエート塩酸塩 (1.22 g) を
添加した。トリエチルアミン (0.84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL)
を滴下後、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を
加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を希塩酸 (20 mL)
、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃

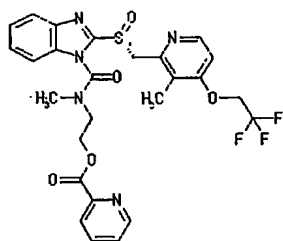
縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.11 g)、トリエチルアミン (0.84 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.037 g) を添加し、60℃で3時間、室温で2日間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン:ヘキサン=1:3、続いて3:2で溶出) で精製することにより、標題化合物 (1.56 g) を黄色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃): 2.21 (3H, s), 3.12 (3H, bs), 3.50-4.30 (2H, br), 3.83 (6H, s), 3.90 (3H, s), 4.38 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.67 (2H, m), 4.80-5.15 (2H, br), 6.64 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.25-7.40 (5H, m), 7.78-7.86 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=5.7 Hz).

【0106】

実施例 12

【化71】



2-[[メチル[[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル 2-ピリジニルカルボキシレート

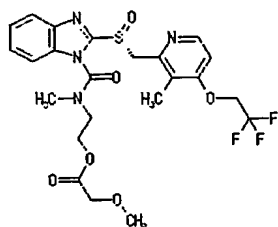
炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.422 g) のテトラヒドロフラン溶液 (3

0 mL) に氷冷下、ピリジン (0.345 mL) を滴下した。氷冷下、30 分間攪拌後、参考例 12 で得られた 2-(メチルアミノ)エチル 2-ピリジニカルボキシレート二塩酸塩 (1.08 g) を添加し、トリエチルアミン (1.19 mL) を滴下後、室温で 2 時間攪拌した。析出した固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.31 g)、トリエチルアミン (0.99 mL) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.043 g) を添加し、60℃ で 24 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (100 mL) を加え、水 (100 mL) 及び飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=4:1 で溶出) で精製した。アセトン-ジエチルエーテルから結晶化することにより、標題化合物 (0.9 g) を白色固体として得た。
¹H-NMR (CDCl₃): 2.22 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.80-4.20 (2H, m), 4.38 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.60-5.10 (4H, m), 6.64 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.29-7.40 (2H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.81-7.89 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.34 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.75-8.79 (1H, m).

【0107】

実施例 13

【化 72】



2-[メチル[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダ

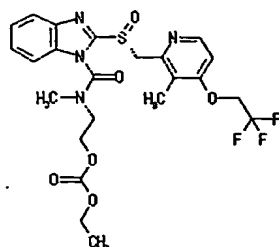
ゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル メトキシアセテート
炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.652 g) のテトラヒドロフラン溶液 (15 mL) に氷冷下、ピリジン (0.55 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考例13で得られた2-(メチルアミノ) エチル メトキシアセテート (0.99 g) を添加した。室温で3時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (80 mL) と水 (50 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解した。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル] メチル] スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.13 g)、トリエチルアミン (0.86 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.037 g) を添加し、60℃で4日間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (80 mL) と水 (30 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL)、水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル、続いてアセトン: 酢酸エチル=1:3で溶出) で精製し、さらに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン=1:1、続いて3:1で溶出) で精製することにより、標題化合物 (0.588 g) を無色シロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.32 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.69-4.02 (4H, m), 4.38 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.67 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.99 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 5.12 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.29-7.46 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.25 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$)

【0108】

実施例 14

【化 73】



エチル 2- [メチル [[(R) - 2 - [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カーボネート炭酸ビス (トリクロロメチル) (1.31 g) のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) に氷冷下、ピリジン (1.07 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) を滴下した。氷冷下、10分間攪拌後、参考例14で得られたエチル 2- (メチルアミノ) エチル カーボネート塩酸塩 (2.02 g) を添加した。トリエチルアミン (1.84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) を滴下後、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を0.2 N塩酸 (50 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解した。(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール (3.69 g)、トリエチルアミン (2.09 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.12 g) を添加し、60℃で6時間、室温で8時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:7、続いて酢酸エチルで溶出) で精製した。ジエチルエーテルより結晶化し、ジエチルエーテルから再結晶することにより、標題化合物 (3.84 g) を無色固体として得た。

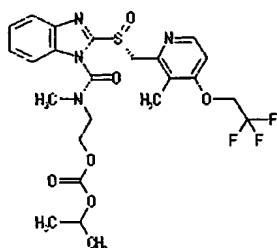
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.2

3 (3H, s), 3.10 (3H, bs), 3.50-4.20 (2H, br), 4.22 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.39 (2H, q, J=7.9 Hz), 4.45 (2H, m), 4.80-5.15 (2H, br), 6.65 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.36-7.50 (3H, m), 7.84 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.35 (1H, d, J=5.6 Hz).

【0109】

実施例15

【化74】



イソプロピル 2- [メチル [[(R) - 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル] カルボニル] アミノ] エチル カーボネート炭酸ビス (トリクロロメチル) (0 . 5 0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (3 0 mL) に氷冷下、ピリジン (0 . 4 0 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、1 時間攪拌後、参考例 1 5 で得られたイソプロピル 2 - (メチルアミノ) エチル カーボネート塩酸塩 (0 . 9 9 g) を添加した。トリエチルアミン (0 . 7 0 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で 1 時間攪拌した。炭酸ビス (トリクロロメチル) (0 . 5 0 g) 、ピリジン (0 . 4 0 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) 、トリエチルアミン (0 . 7 0 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を順次追加し、室温で 1 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (5 0 mL) を加え、酢酸エチル (5 0 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (5 0 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (2 0 mL) に溶解した。(R) - 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオ

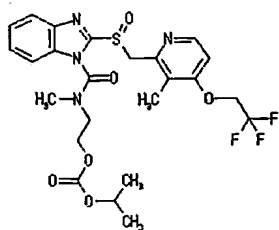
ロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール (1.11 g)、トリエチルアミン (0.84 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.037 g) を添加し、60℃で12時間、室温で3日間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン:ヘキサン=1:3、続いて3:2で溶出) で精製し、さらに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:7、続いて酢酸エチルで溶出) で精製した。ジエチルエーテルより結晶化し、アセトン-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、標題化合物 (0.58 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.31 (6H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.23 (3H, s), 3.08 (3H, bs), 3.40-4.30 (2H, br), 4.37 (2H, q, $J=7.9\text{ Hz}$), 4.32-4.53 (2H, m), 4.80-5.20 (3H, m), 6.63 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.35-7.50 (3H, m), 7.83 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$).

【0110】

実施例16

【化75】



イソプロピル 2-[メチル[[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル カーボネート
炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.582 g) のテトラヒドロフラン溶液 (2

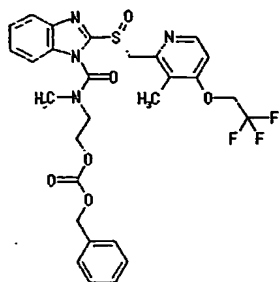
0 mL) に氷冷下、ピリジン (0.49 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30 分間攪拌後、参考例 15 で得られたイソプロピル 2- (メチルアミノ) エチル カーボネート塩酸塩 (1.18 g) を添加した。トリエチルアミン (0.84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を添加後、室温で 2 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (80 mL) と水 (30 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (25 mL) に溶解した。2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール (1.73 g)、トリエチルアミン (1.31 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.057 g) を添加し、60℃で 5 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (100 mL) と水 (50 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1 で溶出) で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1、続いて 2:1 で溶出) で精製した。ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化し、ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、標題化合物 (1.20 g) を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.31 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.23 (3H, s), 3.08 (3H, bs), 3.50-3.90 (2H, bm), 4.38 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.36-4.58 (2H, bm), 4.79-5.15 (3H, m), 6.64 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.35-7.48 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.34 (1H, d, J=5.7 Hz).

【0111】

実施例 17

【化76】



ベンジル 2- [メチル [[(R) - 2 - [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル カーボネート炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に氷冷下、ピリジン (0.40 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、1時間攪拌後、参考例16で得られたベンジル 2- (メチルアミノ) エチル カーボネート塩酸塩 (1.08 g) を添加した。トリエチルアミン (0.70 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R) - 2 - [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール (1.11 g)、トリエチルアミン (0.84 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.037 g) を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン:ヘキサン=1:3、続いて3:2で溶出) で精製した。アセトン-ジエチルエーテルより結晶化し、アセトン-ジエチルエーテルから再結晶することにより、標題化合物 (1.17 g) を無色固体として得た。

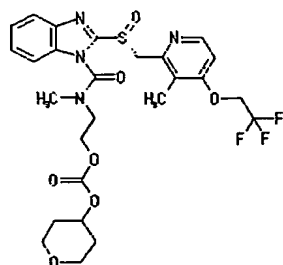
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.22 (3H, s), 3.05 (3H, bs)

, 3.50-4.20 (2H, br), 4.37 (2H, q, $J=7.8$ Hz), 4.46 (2H, m), 4.80-5.10 (2H, br), 5.17 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.26-7.48 (8H, m), 7.77-7.88 (1H, m), 8.33 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

【0112】

実施例 18

【化 77】



2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチルテトラヒドロピラン-4-イルカーボネート

炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.48 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に氷冷下、ピリジン (0.39 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、20分間攪拌後、参考例 17 で得られた 2-(メチルアミノ)エチルテトラヒドロピラン-4-イルカーボネート塩酸塩 (0.96 g) を添加した。トリエチルアミン (0.67 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で 2 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を 0.2 N 塩酸 (20 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.26 g)

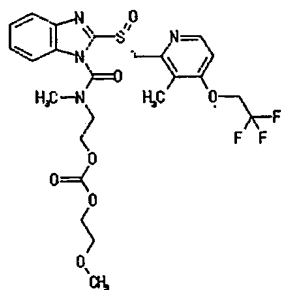
、トリエチルアミン (0.71 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.042 g) を添加し、60℃で6時間、室温で8時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:7、続いて酢酸エチルで溶出) で精製した。ジエチルエーテルより結晶化し、アセトン-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、標題化合物 (1.45 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.64–1.81 (2H, m), 1.92–2.03 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.09 (3H, bs), 3.40–4.30 (2H, br), 3.45–3.57 (2H, m), 3.87–3.97 (2H, m), 4.38 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.45 (2H, m), 4.77–5.15 (3H, m), 6.64 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.35–7.50 (3H, m), 7.83 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$).

【0113】

実施例19

【化78】



2-メトキシエチル 2-[メチル[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル カーボネート

炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.59 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20

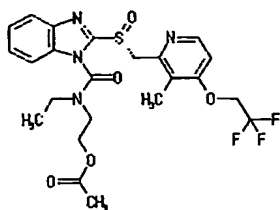
mL) に氷冷下、ピリジン (0.49 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、10分間攪拌後、参考例18で得られた2-メトキシエチル 2-(メチルアミノ)エチル カーボネート塩酸塩 (1.07 g) を添加した。トリエチルアミン (0.84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を0.2 N塩酸 (20 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R)-2-[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル] メチル] スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.85 g)、トリエチルアミン (1.05 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.061 g) を添加し、60℃で6時間、室温で8時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:7、続いて酢酸エチルで溶出) で精製した。酢酸エチル-ジエチルエーテルより結晶化し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、標題化合物 (1.39 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.23 (3H, s), 3.09 (3H, bs), 3.37 (3H, s), 3.50-4.20 (2H, br), 3.59-3.65 (2H, m), 4.28-4.33 (2H, m), 4.38 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.46 (2H, m), 4.80-5.15 (2H, br), 6.64 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.35-7.47 (3H, m), 7.83 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$)

【0114】

実施例20

【化79】



2- [エチル [[(R) - 2 - [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル アセテート

炭酸ビス (トリクロロメチル) (0. 59 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に氷冷下、ピリジン (0. 49 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、10分間攪拌後、参考例20で得られた2- (エチルアミノ) エチル アセテート塩酸塩 (0. 67 g) を添加した。トリエチルアミン (0. 84 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。(R) - 2 - [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール (1. 11 g)、トリエチルアミン (0. 84 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0. 037 g) を添加し、60℃で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 3 : 7、続いて酢酸エチルで溶出) で精製することにより、標題化合物 (1. 58 g) を黄色アモルファス状固体として得た。

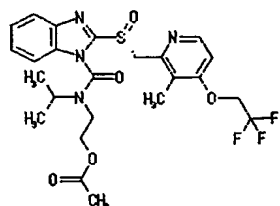
¹H-NMR (CDCl₃) : 1. 25 (3H, m), 2. 08 (3H, s), 2. 23 (3H, s), 3. 30-4. 10 (4H, br), 4. 23-4. 45 (2H, m), 4. 38 (2H, q, J = 7. 8 Hz), 4. 75-5. 20

(2 H, br), 6.64 (1 H, d, $J=5.7$ Hz), 7.35–7.46 (3 H, m), 7.84 (1 H, d, $J=6.9$ Hz), 8.36 (1 H, d, $J=5.7$ Hz).

【0115】

実施例 21

【化 80】



2- [イソプロピル [[(R) - 2 - [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル アセテート

炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.543 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に氷冷下、ピリジン (0.445 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) を滴下し、0℃で30分間攪拌した。反応液に参考例22で得られた2- (イソプロピルアミノ) エチル アセテート塩酸塩 (1.0 g) を添加した。トリエチルアミン (0.805 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) を添加後、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた油状物をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、(R) - 2 - [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール (1.73 g)、トリエチルアミン (1.53 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.134 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に加え、40℃で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧

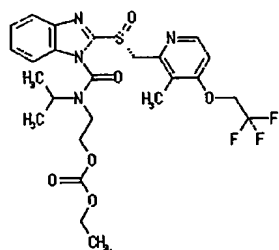
濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝2：1、続いて酢酸エチルで溶出）で精製し、標題化合物（1.50 g）を淡黄色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20–1.40 (6H, m), 2.05 (3H×0.4, s), 2.11 (3H×0.6, s), 2.18 (3H×0.6, s), 2.27 (3H×0.4, s), 3.40–3.60 (1H, m), 3.70–4.60 (6H, m), 4.70–5.25 (2H, m), 6.65 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 7.30–7.50 (3H, m), 7.75–7.90 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$).

【0116】

実施例22

【化81】



エチル 2-〔イソプロピル〔〔(R)-2-〔〔〔3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル〕メチル〕スルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール-1-イル〕カルボニル〕アミノ〕エチル カーボネート炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.467 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に氷冷下、ピリジン (0.381 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) を滴下し、0℃で30分間攪拌した。反応液に参考例23で得られたエチル 2-(イソプロピルアミノ)エチル カーボネート塩酸塩 (1.0 g) を添加した。トリエチルアミン (0.69 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) を添加後、0℃で15分間、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた油状物をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、(R)

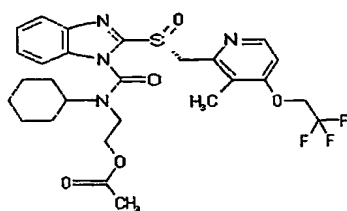
— 2 — 【 【 【 3—メチル—4—(2, 2, 2—トリフルオロエトキシ)—2—ピリジル】 メチル】 スルフィニル】 —1H—ベンズイミダゾール (1.48 g)、トリエチルアミン (1.32 mL)、4—ジメチルアミノピリジン (0.115 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に加え、40℃で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン＝2：1、続いて酢酸エチルで溶出) で精製し、標題化合物 (1.20 g) を淡黄色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20–1.40 (9H, m), 2.17 (3H \times 0.6, s), 2.27 (3H \times 0.4, s), 3.40–3.70 (1H, m), 3.75–4.65 (8H, m), 4.70–5.30 (2H, m), 6.64 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 7.35–7.55 (3H, m), 7.75–7.90 (1H, m), 8.38 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$).

【0 1 1 7】

实施例 23

【化 8 2】



2- [(シクロヘキシル [(R) - 2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2-ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] エチル アセテート

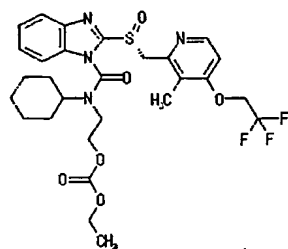
炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.593 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に氷冷下、ピリジン (0.485 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考例25で得られた2- (シクロヘキシルアミノ) エチル アセテート塩酸塩 (1.33 g) を添加した。トリエチルアミン (0.84 mL) を滴下

後、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（50 mL）を加え、水（50 mL）及び飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解し、（R）-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（1.61 g）、トリエチルアミン（1.21 mL）及び4-ジメチルアミノピリジン（0.053 g）を添加し、60℃で24時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（50 mL）を加え、水（20 mL）及び飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：4、続いて酢酸エチルで溶出）で精製することにより、標題化合物（2.12 g）を薄黄色アモルファス状固体として得た。
¹H-NMR (CDCl₃): 1.00-2.42 (16 H, m), 3.30-3.70 (2 H, m), 3.80-4.00 (1 H, m), 4.27-4.42 (2 H, m), 4.40 (2 H, q, J=8.2 Hz), 4.78 (1 H×0.5, d, J=13.2 Hz), 4.97 (2 H×0.5, s), 5.20 (1 H×0.5, d, J=13.2 Hz), 6.67 (1 H, d, J=5.8 Hz), 7.36-7.46 (3 H, m), 7.81-7.91 (1 H, m), 8.39 (1 H, d, J=5.8 Hz).

【0118】

実施例 24

【化83】



2-[シクロヘキシル[[（R）-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]エチル エチル カーボネー

ト

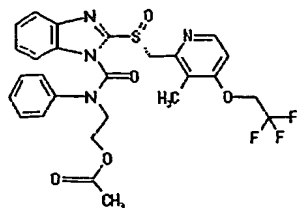
炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.238 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に氷冷下、ピリジン (0.20 mL) を滴下した。氷冷下、30 分間攪拌後、参考例 26 で得られた 2-(シクロヘキシルアミノ) エチル エチル カーボネート塩酸塩 (0.605 g) を添加した。トリエチルアミン (0.335 mL) を滴下後、室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (50 mL) 及び飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (0.60 g)、トリエチルアミン (0.45 mL) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.02 g) を添加し、60℃で 24 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (20 mL) 及び飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4、続いて酢酸エチルで溶出) で精製することにより、標題化合物 (0.92 g) を薄黄色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02-2.27 (16H, m), 3.40-4.60 (9H, m), 4.78 (1H \times 0.5, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 4.97 (2H \times 0.5, s), 5.44 (1H \times 0.5, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.32-7.54 (3H, m), 7.80-7.91 (1H, m), 8.38 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$)

【0119】

実施例 25

【化 8 4】



2- [[[(R) - 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル] カルボニル] (フェニル) アミノ] エチル アセテート .

炭酸ビス(トリクロロメチル) (13.4 g) のテトラヒドロフラン溶液 (350 mL) に氷冷下、ピリジン (10.38 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考例27で得られた2-アニリノエチル アセテート塩酸塩 (25.9 g) を添加した。トリエチルアミン (18.4 mL) を滴下後、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に酢酸エチル (500 mL) と水 (500 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水 (500 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、2- [(クロロカルボニル) (フェニル) アミノ] エチル アセテートを得た。これをテトラヒドロフラン (300 mL) に溶解し、(R) - 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾール (41.2 g)、トリエチルアミン (15.6 mL) 及び4-ジメチルアミノピリジン (1.363 g) を添加し、60℃で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (800 mL) を加え、水 (800 mL) で2回、さらに飽和食塩水 (800 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:7、続いて1:1で溶出) で精製した。ジエチルエーテルから結晶化することにより、標題化合物 (54.1 g) を白色固体として得た。

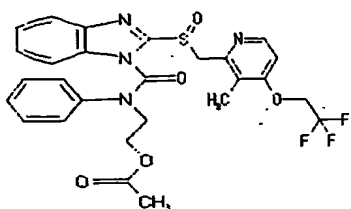
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.00 (3 H, s), 2.25 (3 H, s), 4.15-4.48 (6 H, m), 4.83 (1 H, d, $J=13.6\text{ Hz}$), 5.05 (1 H, d, $J=13.6\text{ Hz}$), 6.67 (1 H, d, $J=5.4\text{ Hz}$)

z), 7.03-7.45 (8H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 8.40 (1H, d, J=5.4 Hz).

【0120】

実施例 26

【化 8 5】



2 — [[[2 — [[[3 — メチル — 4 — (2, 2, 2 — トリフルオロエトキシ) — 2 — ピリジル] メチル] スルフィニル] — 1H — ベンズイミダゾール — 1 — イル] カルボニル] (フェニル) アミノ] エチル アセテート

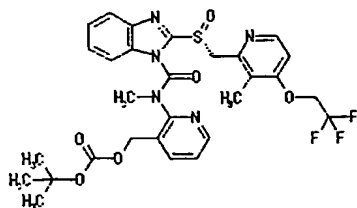
実施例 25 と同様にして調製した 2 — [(クロロカルボニル) (フェニル) アミノ] エチル アセテート (0.58 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に、2 — [[[3 — メチル — 4 — (2, 2, 2 — トリフルオロエトキシ) — 2 — ピリジル] メチル] スルフィニル] — 1H — ベンズイミダゾール (0.739 g)、トリエチルアミン (0.558 mL) 及び 4 — ジメチルアミノピリジン (0.024 g) を添加し、60℃で15時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 mL) を加え、水 (50 mL) 及び飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン:ヘキサン=1:4、続いて3:2で溶出) で精製した。ジエチルエーテルから結晶化することにより、標題化合物 (0.779 g) を白色固体として得た。

¹H — NMR (CDCl₃): 1.99 (3H, s), 2.25 (3H, s), 4.20-4.48 (6H, m), 4.83 (1H, d, J=13.6 Hz), 5.05 (1H, d, J=13.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.03-7.45 (8H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 8.40 (1H, d, J=5.8 Hz).

【0121】

実施例 27

【化86】



tert-ブチル [2- [メチル [[(R) -2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル] アミノ] -3-ピリジル] メチル カーボネート

炭酸ビス (トリクロロメチル) (0.30 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に氷冷下、ピリジン (0.24 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考例 28 で得られた tert-ブチル [2- (メチルアミノ) -3-ピリジル] メチル カーボネート (0.71 g) を添加し、室温で2時間攪拌した。析出した固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、(R) -2- [[[3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2-ピリジル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール (0.92 g)、トリエチルアミン (0.70 mL) 及び4-ジメチルアミノピリジン (0.031 g) を添加し、60℃で1時間攪拌した。反応液に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン：ヘキサン=1：2で溶出) で精製し、さらに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) で精製することにより、標題化合物 (0.38 g) を薄黄色アモルファス状固体として得た。

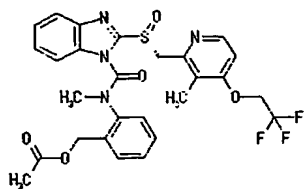
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.46 (9H, s), 2.25 (3H, s), 3.54 (3H, s), 4.37 (2H, q, J=8.0 Hz), 4.95 (2

H, s), 5.15 (1H; d, $J=14.0$ Hz), 5.27 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 6.63 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.26–7.45 (3H, m), 7.69–7.87 (3H, m), 8.33 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 8.44–8.46 (1H, m).

【0122】

実施例 28

【化 87】



2-〔メチル〔〔(R)-2-〔〔〔3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル〕メチル〕スルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール-1-イル〕カルボニル〕アミノ〕ベンジル アセテート

炭酸ビス(トリクロロメチル) (1.46 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に氷冷下、ピリジン (1.16 mL) を滴下した。氷冷下、30分間攪拌後、参考例 29 で得られた 2-(メチルアミノ)ベンジル アセテート (2.57 g) を添加し、室温で 3 時間攪拌した。析出した固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (40 mL) に溶解し、(R)-2-〔〔〔3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル〕メチル〕スルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール (4.41 g)、トリエチルアミン (3.33 mL) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.15 g) を添加し、60℃で 18 時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン：ヘキサン=1：4、続いて 1：2 で溶出) で精製した。酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化することにより、標題化合物 (2.76 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.10 (3H, s), 2.00–2.30 (3

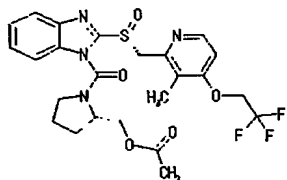
、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１、続いて酢酸エチルで溶出）で精製し、さらに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１、続いて酢酸エチルで溶出）で精製した。酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解し、活性炭を加えて終夜攪拌した。活性炭を濾別し、濾液を減圧濃縮することにより、標題化合物（１．６０ｇ）を黄色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.06 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.40–4.45 (8H, m), 4.39 (2H, q, $J=7.9\text{ Hz}$), 4.88 (1H, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.38–7.50 (3H, m), 7.87 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$).

【0124】

実施例 30

【化 89】



[(2S)-1-[[[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル] メチル] スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] カルボニル]-2-ピロリジニル] メチル アセテート炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に氷冷下、ピリジン (0.40 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、1時間攪拌後、参考例 31 で得られた (S)-2-ピロリジニルメチル アセテート塩酸塩 (0.90 g) を添加した。トリエチルアミン (0.70 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL)

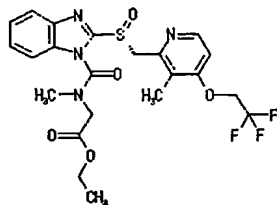
L) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。 (R) - 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾール (1.11 g)、トリエチルアミン (0.84 mL)、4 - ジメチルアミノピリジン (0.037 g) を添加し、60℃で1日間、室温で2日間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1、続いて酢酸エチルで溶出) で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:1、続いて酢酸エチル、続いてアセトン:酢酸エチル=1:4、続いて2:3で溶出) で精製することにより、標題化合物 (0.80 g) を淡黄色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.80 - 2.30 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.39 (1H, m), 3.50 - 3.62 (1H, m), 4.20 - 4.45 (4H, m), 4.58 (1H, m), 4.89 (1H, d, $J=13.5\text{ Hz}$), 4.96 (1H, d, $J=13.5\text{ Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.36 - 7.48 (3H, m), 7.89 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

【0125】

実施例 31

【化90】



エチル [メチル [[(R) - 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリ

フルオロエトキシ) - 2 - ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル] カルボニル] アミノ] アセテート

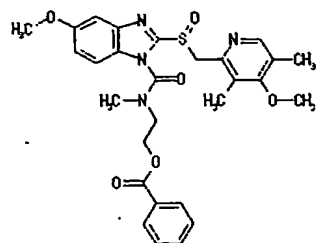
炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に氷冷下、ピリジン (0.40 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下した。氷冷下、30 分間攪拌後、サルコシンエチルエステル塩酸塩 (0.77 g) を添加した。トリエチルアミン (0.70 mL) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を滴下後、室温で 1 時間攪拌した。析出した固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (33 mL) に溶解した。(R) - 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールナトリウム塩 (1.37 g)、4 - ジメチルアミノピリジン (触媒量) を添加し、60 °C で終夜攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1、続いて酢酸エチルで溶出) で精製することにより、標題化合物 (0.40 g) を黄色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.24 (3H, s), 3.10 (3H, bs), 3.70 - 4.30 (2H, br), 4.28 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 4.38 (2H, q, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 4.82 - 5.10 (2H, br), 6.63 (1H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 7.34 - 7.52 (2H, m), 7.70 - 7.90 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$).

【0126】

実施例 32

【化91】



2-[[[5-メトキシ-2-[[[（4-メトキシ-3，5-ジメチル-2-ピリジル）メチル]スルフィニル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]カルボニル]（メチル）アミノ]エチル ベンゾエート

炭酸ビス（トリクロロメチル）（0.344 g）のテトラヒドロフラン溶液（10 mL）に氷冷下、ピリジン（0.281 mL）のテトラヒドロフラン溶液（5 mL）を滴下し、0℃で30分間攪拌した。反応液に参考例5で得られた2-（メチルアミノ）エチル ベンゾエート塩酸塩（0.750 g）を添加した。トリエチルアミン（0.485 mL）のテトラヒドロフラン溶液（5 mL）を添加後、0℃で1時間、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水（30 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた油状物をテトラヒドロフラン（5 mL）に溶解し、5-メトキシ-2-[[[（4-メトキシ-3，5-ジメチル-2-ピリジル）メチル]スルフィニル]-1H-ベンゾイミダゾール（1.0 g）、トリエチルアミン（0.808 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（0.071 g）のテトラヒドロフラン溶液（10 mL）に加え、40℃で18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物に水（30 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水（30 mL）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1、続いて酢酸エチルで溶出）で精製し、標題化合物と2-[[[6-メトキシ-2-[[[（4-メトキシ-3，5-ジメチル-2-ピリジル）メチル]スルフィニル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]カルボニル]（メチル）アミノ]エチル ベンゾエートの1：1混合物（1.50 g）を淡黄色アモルフ

ァス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.05–2.35 (6H, m), 3.00–3.30 (3H, br), 3.60–4.40 (8H, m), 4.60–5.10 (4H, m), 6.80–7.00 (2H, m), 7.20–7.70 (4H, m), 7.95–8.25 (3H, m).

【0127】

【発明の効果】

本発明の化合物は、生体内でプロトンポンプ阻害薬に変換されて、優れた抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、粘膜保護作用、抗ヘリコバクター・ピロリ作用等を示し、また毒性は低いため、医薬品として有用である。しかも、酸に安定なので、腸溶製剤にする必要がなく、腸溶製剤化の費用を削減し、また、錠剤が小さくなることにより嚥下力の弱い病人、特に老人や小人に服用しやすくなる。しかも、腸溶製剤よりも吸収が速いので、胃酸分泌抑制作用が速く発現し、また生体内で徐々に従来公知のプロトンポンプ阻害薬に変換されるので持続性があり、抗潰瘍剤等として有用である。

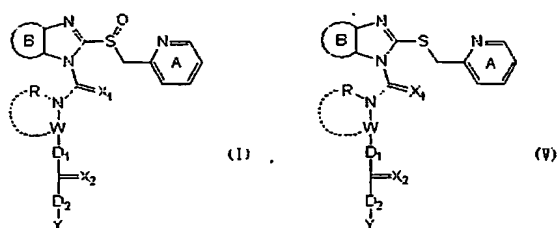
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れた酸安定性を有し、生体内でプロトンポンプ阻害薬に変換されて抗潰瘍作用（特に胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の治療作用）等を示す化合物およびその中間体、ならびにこれらの製造方法および用途の提供。

【解決手段】 一般式(I)で表わされるイミダゾール化合物またはその塩およびその中間体の1つである一般式(V)の化合物。

【化1】



〔式中、各記号は、本明細書中で定義される通りである。〕

【選択図】 なし

特願2002-175086

出願人履歴情報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日

1992年 1月22日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名

武田薬品工業株式会社

2. 変更年月日

2003年 5月 9日

[変更理由]

名称変更

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名

武田薬品工業株式会社